

2. W3119-01

DRUG CONTAINING CYCLIC AMINE DERIVATIVE

Patent number: JP2169569
Publication date: 1990-06-29
Inventor: SUGIMOTO HACHIRO; TSUCHIYA YUTAKA; HIGURE KUNIZO; KARIBE NORIO; IIMURA YOICHI; SASAKI ATSUSHI; YAMANISHI YOSHIHARU; OGURA HIROO; ARAKI SHIN; OZASA TAKASHI; KUBOTA ATSUHIKO; OZASA MICHIO; YAMATSU KIYOMI
Applicant: EISAI CO LTD
Classification:
- international: A61K31/40; A61K31/435; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/08; C07D211/32; C07D211/40; C07D295/10; C07D401/00; C07D405/12; C07D413/06; C07D471/04; A61K31/40; A61K31/435; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/08; C07D295/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D413/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/435; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/08; C07D211/40; C07D295/10; C07D401/00; C07D405/12; C07D413/06; C07D471/04
- european:
Application number: JP19880324620 19881222
Priority number(s): JP19880324620 19881222

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2169569

NEW MATERIAL: The compound of formula I [J is phenyl, pyridyl, indanyl, indanonyl, alkyl, etc.; B is group of formula II-formula V (R<2> is H or methyl; R<3> is H, alkyl, acyl, phenyl, etc.; R<4> is H, alkyl or phenyl; n is 0-10), etc.; T is N or C; Q is N, C or N-O; K is H, phenyl, arylalkyl, cinnamyl, alkyl, pyridylmethyl, acyl, etc.; q is 1-3] and its salt. EXAMPLE: 1-Benzyl-4-[2-[(1-indanon)-2-yl]] ethylpiperidine hydrochloride. USE: It has strong acetylcholine esterase inhibiting action and choline acetyltransferase activating action and is useful for the remedy and prevention of central nervous diseases. PREPARATION: A compound of formula I wherein B is group of formula V can be produced e.g. by reacting an acid halide of formula VI with a cyclic amine derivative of formula VII in an organic solvent in the presence of a desalting agent.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

③ 日本国特許庁(JP)

④ 特許出願公開

⑤ 公開特許公報(A) 平2-169569

⑥ Int.Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

⑦ 公開 平成2年(1990)6月29日

C 07 D 207/09

A 61 K 31/40

31/435

A A M

6742-4C

※

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全54頁)

⑧ 発明の名称 環状アミン誘導体を含有する医薬

⑨ 特 願 昭63-324620

⑩ 出 願 昭63(1988)12月22日

⑪ 発 明 者 杉 本 八 郎 茨城県牛久市柏田町3073-13
 ⑫ 発 明 者 土 屋 裕 茨城県牛久市栄町2-35-18
 ⑬ 発 明 者 日 暮 邦 造 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
 ⑭ 発 明 者 刈 部 則 夫 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
 ⑮ 発 明 者 飯 村 洋 一 茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園103
 ⑯ 発 明 者 佐 々 木 淳 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮
 ⑰ 発 明 者 山 西 嘉 晴 茨城県竜ヶ崎市長瀬3-2-4
 ⑱ 発 明 者 小 倉 博 雄 茨城県土浦市永国1115-6
 ⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
 ⑳ 代 理 人 弁 理 士 古 谷 馨

最終頁に続く

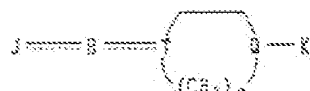
明 細 書

1. 発明の名称

環状アミン誘導体を含有する医薬

2. 特許請求の範囲

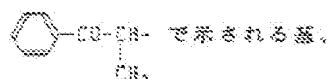
1. 次の一般式



(式中、

Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基：①フェニル基、②ビリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、

(b)フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基：①インダニル、②インダノニル、③インダニル、④インダノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式

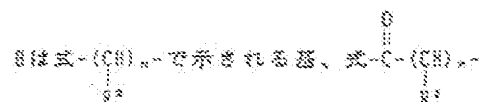


(c)環状アミド化合物から誘導される一価の基、

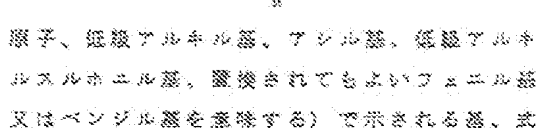
(d)低級アルキル基、又は

(e)式 R¹-CH=CH- (式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)

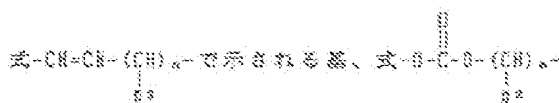
で示される基を意味する。



で示される基、式 R¹-N(CH₂)_n- (式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、アリル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式



で示される基、式 R¹-C(=O)-N(CH₂)_n- (式中、R¹は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



で示される基、式 $\text{--O--C(=O)--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、
 式 $\text{--NH--C(=O)--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--CH}_2\text{--CO--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--CO--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--CH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基（以上の式

中、 n は 0 又は 1~10 の整数を意味する。 R^2 は式 $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は 1 つ又は 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $\text{--(CH=CH--CH}_2\text{)}_n\text{--}$ (式中、 n は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $\text{--CH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ (式中、 n は 0 又は 1~9 の整数を意味する) で示される基、式 $\text{--(CH=CH)}_n\text{--}$ (式中、 n は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示され

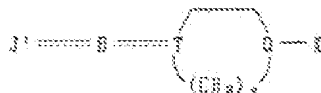
味する。

q は 1~3 の整数を意味する。

式中、 --- は単結合若しくは二重結合を意味する。)

で示される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするコリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用に基づく疾患の治療・予防剤。

2. 一般式



(式中、

J^1 はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨

式 $\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CO--CH}_2\text{---}$ で示される基、

る基、式 $\text{--C(=O)--CH=CH--CH}_2\text{--}$ で示される基、式 $\text{--C(=O)--CH}_2\text{--CH=CH}_2\text{--}$ で示される基、式 $\text{--CH}_2\text{--C(=O)--NH--CH}_2\text{--}$ で示される基、式 $\text{--CH}_2\text{--CO--NH--CH}_2\text{--}$ で示される基、式 $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--CO--NH--CH}_2\text{--}$ で示される基、式 $\text{--CH=CH--C(=O)--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 --NH-- で示される基、式 --O-- で示される基、式 --S-- で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

T は窒素原子又は酸素原子を意味する。

R は水素原子、低級アルキル基又は式 $\text{--C}_6\text{H}_4\text{--O--}$ で示される基を意味する。

R は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ビリゾルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

R は式 $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--C(=O)--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ (式中、 n は水素

原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式 $\text{--C(=O)--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ (式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する) で示される基、

式 $\text{--CH=CH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--O--C(=O)--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--O--C(=O)--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--NH--C(=O)--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--CH}_2\text{--CO--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--(CH}_2\text{)}_n\text{--CO--NH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基、式 $\text{--CH--(CH}_2\text{)}_n\text{--}$ で示される基（以上の式

ペタンと対戦し、全副将級等副将級を、坂本祥
は敵いという大なる奇蹟を演じており、坂本明
の宿願は果たされて敵い。

本発明の命題は、ヒリノアキナルロリンスフ
エター式の環部骨格に關して見出されたもの
で、殊に、その環部骨格の環流、即ち環流に關連
してのヒリノアキナルロリンの生体内の欠乏が關
連され、種々の環流の循環、予防に資するであ
る。

[illegible]

然して、本報館の目的は、國家としてたゞの
 け世商業振興の榮耀の爲に、やがて近き新報
 紙を刊行し、本報を補完すること、この新報紙
 紙を刊行し、本報を補完すること、及び
 本報を補完すること、及び
 本報を補完すること、及び

(五) 其他

（他方「-CH₂CH₂」(茂生、即ち水素原子又は脂環アミロキシカルボニルを脱離する)で示される部を脱離する。

$$\text{CH}_3\text{COO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOCH}_3 \quad n=6,7,8,9,10$$

鐵大¹² 母¹³ 質¹⁴ 質¹⁵ 質¹⁶ 質¹⁷ 質¹⁸ 質¹⁹ 質²⁰ 質²¹ 質²² 質²³ 質²⁴ 質²⁵ 質²⁶ 質²⁷ 質²⁸ 質²⁹ 質³⁰ 質³¹ 質³² 質³³ 質³⁴ 質³⁵ 質³⁶ 質³⁷ 質³⁸ 質³⁹ 質⁴⁰ 質⁴¹ 質⁴² 質⁴³ 質⁴⁴ 質⁴⁵ 質⁴⁶ 質⁴⁷ 質⁴⁸ 質⁴⁹ 質⁵⁰ 質⁵¹ 質⁵² 質⁵³ 質⁵⁴ 質⁵⁵ 質⁵⁶ 質⁵⁷ 質⁵⁸ 質⁵⁹ 質⁶⁰ 質⁶¹ 質⁶² 質⁶³ 質⁶⁴ 質⁶⁵ 質⁶⁶ 質⁶⁷ 質⁶⁸ 質⁶⁹ 質⁷⁰ 質⁷¹ 質⁷² 質⁷³ 質⁷⁴ 質⁷⁵ 質⁷⁶ 質⁷⁷ 質⁷⁸ 質⁷⁹ 質⁸⁰ 質⁸¹ 質⁸² 質⁸³ 質⁸⁴ 質⁸⁵ 質⁸⁶ 質⁸⁷ 質⁸⁸ 質⁸⁹ 質⁹⁰ 質⁹¹ 質⁹² 質⁹³ 質⁹⁴ 質⁹⁵ 質⁹⁶ 質⁹⁷ 質⁹⁸ 質⁹⁹ 質¹⁰⁰ 質¹⁰¹ 質¹⁰² 質¹⁰³ 質¹⁰⁴ 質¹⁰⁵ 質¹⁰⁶ 質¹⁰⁷ 質¹⁰⁸ 質¹⁰⁹ 質¹¹⁰ 質¹¹¹ 質¹¹² 質¹¹³ 質¹¹⁴ 質¹¹⁵ 質¹¹⁶ 質¹¹⁷ 質¹¹⁸ 質¹¹⁹ 質¹²⁰ 質¹²¹ 質¹²² 質¹²³ 質¹²⁴ 質¹²⁵ 質¹²⁶ 質¹²⁷ 質¹²⁸ 質¹²⁹ 質¹³⁰ 質¹³¹ 質¹³² 質¹³³ 質¹³⁴ 質¹³⁵ 質¹³⁶ 質¹³⁷ 質¹³⁸ 質¹³⁹ 質¹⁴⁰ 質¹⁴¹ 質¹⁴² 質¹⁴³ 質¹⁴⁴ 質¹⁴⁵ 質¹⁴⁶ 質¹⁴⁷ 質¹⁴⁸ 質¹⁴⁹ 質¹⁵⁰ 質¹⁵¹ 質¹⁵² 質¹⁵³ 質¹⁵⁴ 質¹⁵⁵ 質¹⁵⁶ 質¹⁵⁷ 質¹⁵⁸ 質¹⁵⁹ 質¹⁶⁰ 質¹⁶¹ 質¹⁶² 質¹⁶³ 質¹⁶⁴ 質¹⁶⁵ 質¹⁶⁶ 質¹⁶⁷ 質¹⁶⁸ 質¹⁶⁹ 質¹⁷⁰ 質¹⁷¹ 質¹⁷² 質¹⁷³ 質¹⁷⁴ 質¹⁷⁵ 質¹⁷⁶ 質¹⁷⁷ 質¹⁷⁸ 質¹⁷⁹ 質¹⁸⁰ 質¹⁸¹ 質¹⁸² 質¹⁸³ 質¹⁸⁴ 質¹⁸⁵ 質¹⁸⁶ 質¹⁸⁷ 質¹⁸⁸ 質¹⁸⁹ 質¹⁹⁰ 質¹⁹¹ 質¹⁹² 質¹⁹³ 質¹⁹⁴ 質¹⁹⁵ 質¹⁹⁶ 質¹⁹⁷ 質¹⁹⁸ 質¹⁹⁹ 質²⁰⁰ 質²⁰¹ 質²⁰² 質²⁰³ 質²⁰⁴ 質²⁰⁵ 質²⁰⁶ 質²⁰⁷ 質²⁰⁸ 質²⁰⁹ 質²¹⁰ 質²¹¹ 質²¹² 質²¹³ 質²¹⁴ 質²¹⁵ 質²¹⁶ 質²¹⁷ 質²¹⁸ 質²¹⁹ 質²²⁰ 質²²¹ 質²²² 質²²³ 質²²⁴ 質²²⁵ 質²²⁶ 質²²⁷ 質²²⁸ 質²²⁹ 質²³⁰ 質²³¹ 質²³² 質²³³ 質²³⁴ 質²³⁵ 質²³⁶ 質²³⁷ 質²³⁸ 質²³⁹ 質²⁴⁰ 質²⁴¹ 質²⁴² 質²⁴³ 質²⁴⁴ 質²⁴⁵ 質²⁴⁶ 質²⁴⁷ 質²⁴⁸ 質²⁴⁹ 質²⁵⁰ 質²⁵¹ 質²⁵² 質²⁵³ 質²⁵⁴ 質²⁵⁵ 質²⁵⁶ 質²⁵⁷ 質²⁵⁸ 質²⁵⁹ 質²⁶⁰ 質²⁶¹ 質²⁶² 質²⁶³ 質²⁶⁴ 質²⁶⁵ 質²⁶⁶ 質²⁶⁷ 質²⁶⁸ 質²⁶⁹ 質²⁷⁰ 質²⁷¹ 質²⁷² 質²⁷³ 質²⁷⁴ 質²⁷⁵ 質²⁷⁶ 質²⁷⁷ 質²⁷⁸ 質²⁷⁹ 質²⁸⁰ 質²⁸¹ 質²⁸² 質²⁸³ 質²⁸⁴ 質²⁸⁵ 質²⁸⁶ 質²⁸⁷ 質²⁸⁸ 質²⁸⁹ 質²⁹⁰ 質²⁹¹ 質²⁹² 質²⁹³ 質²⁹⁴ 質²⁹⁵ 質²⁹⁶ 質²⁹⁷ 質²⁹⁸ 質²⁹⁹ 質³⁰⁰ 質³⁰¹ 質³⁰² 質³⁰³ 質³⁰⁴ 質³⁰⁵ 質³⁰⁶ 質³⁰⁷ 質³⁰⁸ 質³⁰⁹ 質³¹⁰ 質³¹¹ 質³¹² 質³¹³ 質³¹⁴ 質³¹⁵ 質³¹⁶ 質³¹⁷ 質³¹⁸ 質³¹⁹ 質³²⁰ 質³²¹ 質³²² 質³²³ 質³²⁴ 質³²⁵ 質³²⁶ 質³²⁷ 質³²⁸ 質³²⁹ 質³³⁰ 質³³¹ 質³³² 質³³³ 質³³⁴ 質³³⁵ 質³³⁶ 質³³⁷ 質³³⁸ 質³³⁹ 質³⁴⁰ 質³⁴¹ 質³⁴² 質³⁴³ 質³⁴⁴ 質³⁴⁵ 質³⁴⁶ 質³⁴⁷ 質³⁴⁸ 質³⁴⁹ 質³⁵⁰ 質³⁵¹ 質³⁵² 質³⁵³ 質³⁵⁴ 質³⁵⁵ 質³⁵⁶ 質³⁵⁷ 質³⁵⁸ 質³⁵⁹ 質³⁶⁰ 質³⁶¹ 質³⁶² 質³⁶³ 質³⁶⁴ 質³⁶⁵ 質³⁶⁶ 質³⁶⁷ 質³⁶⁸ 質³⁶⁹ 質³⁷⁰ 質³⁷¹ 質³⁷² 質³⁷³ 質³⁷⁴ 質³⁷⁵ 質³⁷⁶ 質³⁷⁷ 質³⁷⁸ 質³⁷⁹ 質³⁸⁰ 質³⁸¹ 質³⁸² 質³⁸³ 質³⁸⁴ 質³⁸⁵ 質³⁸⁶ 質³⁸⁷ 質³⁸⁸ 質³⁸⁹ 質³⁹⁰ 質³⁹¹ 質

原子、低級アルキル基、アソル基、低級アルキルオキニル基、置換されておるフェニル基又はベンジル基を意味する）で示される基。又

[illegible]
$$\text{X}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CO}_2\text{R} \quad \text{X}=\text{H 或 烷基} \quad \text{X}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CO}_2\text{R}$$

未だ未だ、 $\text{H}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$ 、未だ未だ。

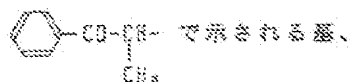
本報強の臨時代金額は、次の一般式(1)で算出される。従つて、臨時代金及びその整理率に算出される臨時代金額は、



245

① 濁点を除く。② 濁点を除く。③ 濁点を除く。④ 濁点を除く。⑤ 濁点を除く。⑥ 濁点を除く。⑦ 濁点を除く。⑧ 濁点を除く。⑨ 濁点を除く。⑩ 濁点を除く。⑪ 濁点を除く。⑫ 濁点を除く。⑬ 濁点を除く。⑭ 濁点を除く。⑮ 濁点を除く。⑯ 濁点を除く。⑰ 濁点を除く。⑱ 濁点を除く。⑲ 濁点を除く。⑳ 濁点を除く。㉑ 濁点を除く。㉒ 濁点を除く。㉓ 濁点を除く。㉔ 濁点を除く。㉕ 濁点を除く。㉖ 濁点を除く。㉗ 濁点を除く。㉘ 濁点を除く。㉙ 濁点を除く。㉚ 濁点を除く。㉛ 濁点を除く。㉜ 濁点を除く。㉝ 濁点を除く。㉞ 濁点を除く。㉟ 濁点を除く。㊱ 濁点を除く。㊲ 濁点を除く。㊳ 濁点を除く。㊴ 濁点を除く。㊵ 濁点を除く。㊶ 濁点を除く。㊷ 濁点を除く。㊸ 濁点を除く。㊹ 濁点を除く。㊺ 濁点を除く。㊻ 濁点を除く。㊼ 濁点を除く。㊽ 濁点を除く。㊾ 濁点を除く。㊿ 濁点を除く。

(5) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一基又は二基の基：①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式



◎圖文天下·文化藝術◎

國産品である。又は

此, 当 $\text{O}=\text{C}(\text{OH})_2$ 为羧酸酐时, 得 $\text{CH}_3\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}_3-\text{O}=\text{C}(\text{OH})_2$,

[illegible]

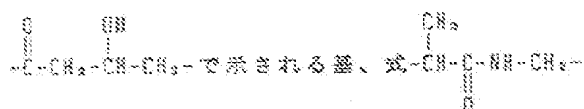
れる基、 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—CH—(CH)}_2\text{—} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$ である基（以上の式

[illegible]

持たないか、又は一つ又は二つ以上のメダルを
 受賞してゐるような場合は本條附子又は入子條
 を適用する。

は1~nの整数を意味する)で示される数、式
 $\alpha = (0, \alpha_1, \dots, \alpha_n)$ 。(其中、 α_i は0又は1~nの整数を
 意味する)で示される数、式 $\beta = (0, \beta_1, \dots, \beta_n)$ 。(其中、
 β_i は0又は1~nの整数を意味する)で示される

www.ck12.com



で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

Tは窒素原子又は炭素原子を意味する。

Qは窒素原子、炭素原子又は式 >N-O で示される基を意味する。

Xは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

qは1~3の整数を意味する。

エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げる事ができ、最も好ましいものはメチル基である。

Jにおける「置換若しくは無置換の次に示す基」：①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基」という定義において、置換基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などの炭素数1~8の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基など上記の低級アルキル基に対応する低級アルコキシ基；ニトロ基；塩基、臭素、フッ素などのハロゲン；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、n-ブチロキシカルボニル基など、上記の低級アルコキシ基に対応する低級アルコキ

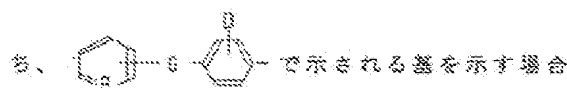
式中、 \equiv は単結合若しくは二重結合を意味する。]

本発明化合物(I)における上記の定義において、J, K, R¹, R² にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~8の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-

シカルボニル基；アミノ基；キノ低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；カルバモイル基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ペンチリルアミノ基、ジバロイルアミノ基など、炭素数1~8の脂肪族飽和キノカルボン酸から誘導されるアシルアミノ基；シクロヘキシルオキシカルボニル基などのシクロアルキルオキシカルボニル基；メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基などの低級アルキルアミノカルボニル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基など前記に定義した低級アルキル基に対応する低級アルキルカルボニルオキシ基；トリフルオロメチル基などに代表されるハロゲン化低級アルキル基；水酸基；ホルミル基；エトキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基などの低級アルコキシ低級アルキル基などを挙げる事ができる。上記の置換基の説明において、「低級アルキル基」、

「低級アルコキシ基」とは、前記の定義から派生する基をすべて含むものとする。置換基は同一又は異なる1〜3個で置換されていてもよい。

更にフェニル基の場合は、次の如き場合も置換されたフェニル基に含まれるものとする。即ち、



(式中、R は式 —C(=O)— で示される基、式 —O—C(=O)— で示される基、式 —O— で示される基、式 $\text{—CH}_2\text{—NH—C(=O)—}$ で示される基、式 $\text{—CH}_2\text{—O—}$ で示される基、式 $\text{—CH}_2\text{—SO}_2\text{—}$ で示される基、式 $\text{—CH}_2\text{—}$ で示される基、又は式 $\text{—CH}_2\text{—}$ で示される基を意味する。R は炭素原子又は窒素原子を意味する。

これらのうち、フェニル基に好ましい置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン化低級アルキル基、低級ア

ルコキシカルボニル基、ホルミル基、水酸基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲン、ベンゾイル基、ベンジルスルホニル基などを挙げることができる。置換基は同一又は相異なって2つ以上でもよい。

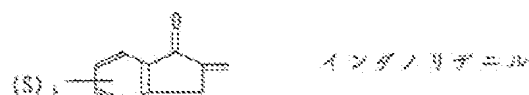
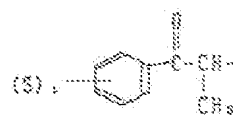
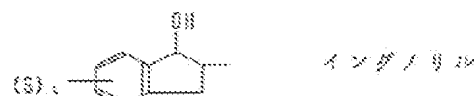
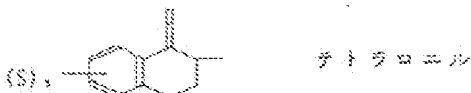
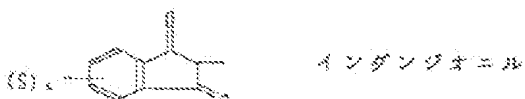
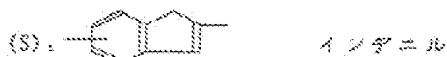
ピリジル基に好ましい基としては、低級アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子などを挙げることができる。

ピラゾル基に好ましい基としては、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アシルアミノ基、カルバモイル基、シクロアルキルオキシカルボニル基などを挙げることができる。

また、Jとしてのピリジル基は、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基が望ましく、ピラゾル基は2-ピラゾル基が望ましく、キノリル基は2-キノリル基又は3-キノリル基が望ましく、キノキサリル基は2-キノキサリル基又は3-キノキサリル基が望ましく、フリル基は2-フリル基が望ましい。

Jの定義において、G1グループに記載されて

いる①〜⑧について、その代表例を示せば以下のとおりである。



上記一連の式において、xは0又は1〜4の整数を意味し、yは同一又は相異なる前記したJ (a)の定義における置換基のうち1つ又は水素原子を意味するが、好ましくは水素原子（無置換）、低級アルキル基又は低級アルコキシ基をあげることができる。更に、フェニル環の隣りあう炭素間でメチレンジオキシ基、エチレンジ

オキシ基などのアルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

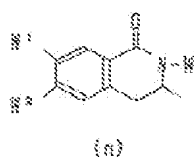
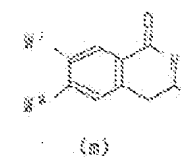
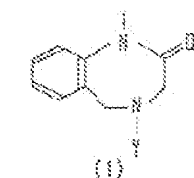
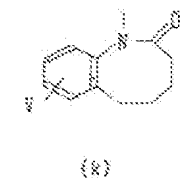
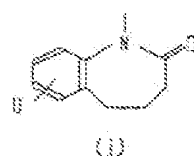
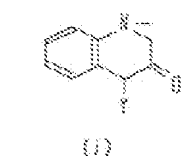
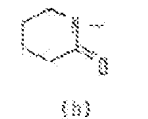
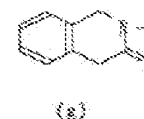
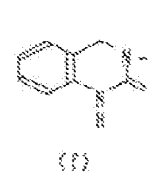
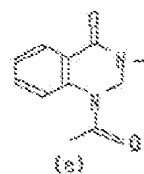
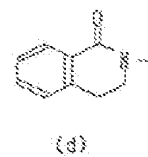
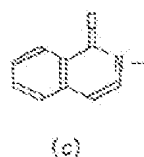
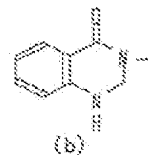
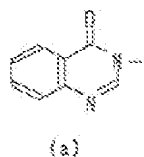
これらのうち最も好ましい場合は、置換後若しくはメトキシ基が1〜3個置換されている場合である。

なお、上記のインダノリデニルはJの定義におけるフェニル基が置換されていてもよい二価の基の例である。すなわちJの②のインダノニルから誘導される代表的な二価の基である。

Jの定義において、環状アミド化合物から誘導される一価の基とは、例えばキナゾロン、テトラヒドロイソキノリン-9-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-9-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾニン-9-オンなどを挙げることができるが、構造式中に環状アミドが存在すればよく、これらのみに限定されない。単環もしくは融合ヘテロ環から誘導される環状アミドがありうるが、融合ヘテロ環としては、フェニル環との融合ヘテロ環が好ましい。この場合、フェニル環は炭素数1〜6の低級アルキル基、好ましくは

メチル基、炭素数1〜6の低級アルコキシ基、好ましくはメトキシ基あるいはハロゲン原子によって置換されていてもよい。

好ましい例を挙げれば次の通りである。



上記の式中で、式(i), (j)における R^1 は水素原子又は低級アルキル基を意味し、式(k)における R^1 は水素原子又は低級アルコキシ基、式(m), (n)における R^1, R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 R^2 は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

なお、式(j), (l)において、右側の環は7員

環であり、式(k)において右側の環は8員環である。

Jの上記の定義のうち最も好ましいものは、フェニル環が置換されてもよいインダノンから誘導される一価の基、環状アミド化合物から誘導される一価の基である。

IIの定義において、式 $-(CH)_n-$ で示される基

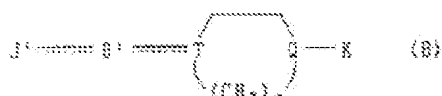
は、 R^3 が水素原子である場合は式 $-(CH_2)_n-$ で表され、更にアルキレン鎖のいずれかの炭素原子に1つ又はそれ以上のメチル基が結合していてもよいことを意味する。この場合、好ましくは n は1〜2である。

また、IIの一価の基において、基内にアミド基を有する場合も好ましい基の一つである。

更に好ましい基としては、式 $-(CH=CH)_n-$ (式中、 n は1〜2の整数を意味する)で示される基、式 $-(CH=CH)_n-$ (式中、 n は0又は1〜9の整数を意味する)で示される基、式 $-(CH=CH)_n-$ (式中、 n は0又は1〜5の整数を意味する)

フェニル基が置換されていてもよいインダノニル基、インダンジオニル基、インダノリデニル基をあげることができる。また、この場合、フェニル基は置換されていないか、同一又は相異なる水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基で置換されている場合が最も好ましい。低級アルコキシ基とは、炭素数 1~6 の例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基などをいい、1~4 置換をとらうが、2 置換の場合が好ましい。最も好ましい場合はメトキシ基が 2 置換となっている場合である。

(A) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(B) をあげることができる。



(式中、J¹ はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一個又は二個の基：①

(B) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(C) をあげることができる。



(式中、J¹, B¹, K は前記と同様の意味を有する。)



で示される基、即ちピペリジンの場合である。

(C) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(D) をあげることができる。



(式中、J² はフェニル基が置換されてもよいインダノニル、インダンジオニル、インダノリデニル基から選択された基を意味する。

インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式 $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CO---CH---CH}_3$ で示される基を意味する。

B¹ は式 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ (式中、n は 0 又は 1~10 の整数を意味する。R¹ は式 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ で示されるア

ルキレン基が置換基を持たないか、又は 1 つ又は 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。) で示される基、式 $\text{---}(\text{CH}=\text{CH}=\text{CH})_b\text{---}$ (式中、b は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $\text{---CH}(\text{CH}_2)_c\text{---}$ (式中、c は 0 又は 1~9 の整数を意味する) で示される基又は式 $\text{---}(\text{CH}=\text{CH})_d\text{---}$ (式中、d は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示される基を意味する。

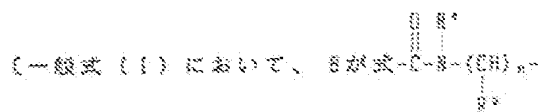
T, Q, K は前記と同様の意味を有する。]

K¹ は置換若しくは無置換のフェニル基、置換されてもよいアリールアルキル基、置換されてもよいシナミル基を意味する。

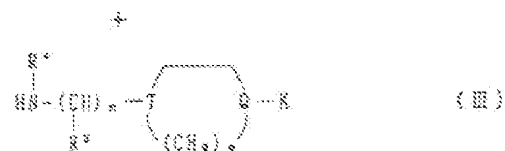
B² は前記と同様の意味を有する。]

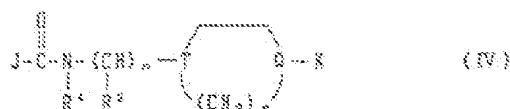
本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

製造方法 A



(式中、n, R², R³ は前記の意味を有する) で示される基を意味する場合]





(式中、J、R¹、R²、n、T、Q、q、X は前記の意味を有し、Hal はハロゲン原子を意味する。)

即ち、一般式 (II) で表される酸ハロゲン化合物と、一般式 (III) で表される環状アミン誘導体を、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどの脱塩剤の存在下に、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド (DMF) などの有機溶媒中、氷冷、室温もしくは加熱により反応させ、容易に目的物質の一つである化合物 (IV) を得ることができる。

製造方法 B

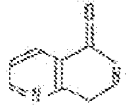
J がキノザロン、テトラヒドロイソキノリン-3-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-2-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾピン-2-オン

(式中、R¹、R² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、p は 1~3 の整数であり、Z は式 -CH₂- で示される

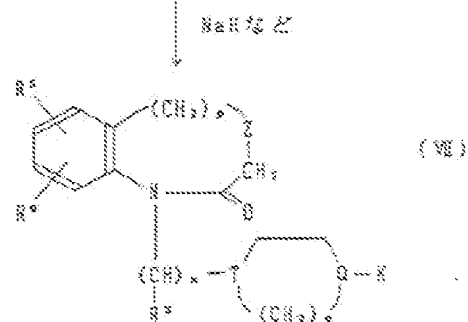
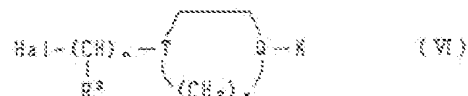
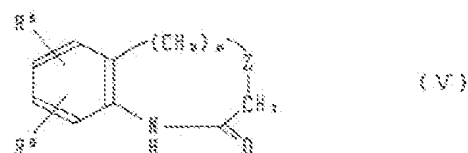
基、又は式 $\text{--}\overset{\text{R}^3}{\text{N}}\text{--}$ (式中、R³ は水素原子又は低級アルキル基を示す) で示される基を意味する。Hal、R¹、R²、n、T、Q、q、X は前記の意味を有する。)

即ち、一般式 (V) で表される置換-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-2-オンを、例えばジメチルホルムアミド溶媒中で、一般式 (VI) で表される化合物と、例えばナトリウムハイドライドの存在下に縮合して、目的物質の一つである (VII) を得ることができる。

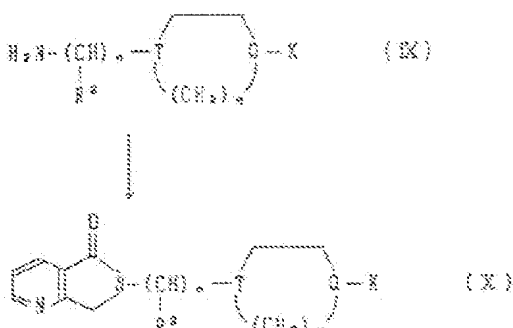
製造方法 C

J が式  で示される基であり、かつ R が -CH₂- で示される基である場合は次

ら選択された環状アミド化合物から誘導される一置の基である場合は次のような方法でも製造することができる。



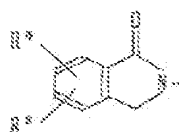
の製造方法によっても製造できる。



即ち、2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン (VIII) と、一般式 (IX) で表される化合物とを、常法により反応せしめて、目的物質の一つである一般式 (X) で表される化合物を得ることができる。反応温度は 200℃前後が好ましい。

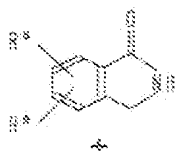
製造方法 D

一般式 (I) において、J が式

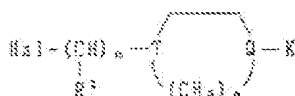


であり、R が式 $-(CH)_n-$ で表される基である場

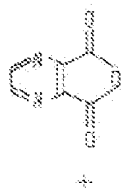
合 (R^1, R^2 は前記の R^1, R^2 の定義と同様の意味を有する。n, R³ は前記と同様の意味を有する。) は次の製造方法によっても製造できる。



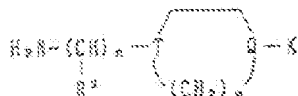
(XII)



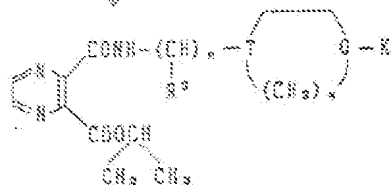
(VI)



(XIII)

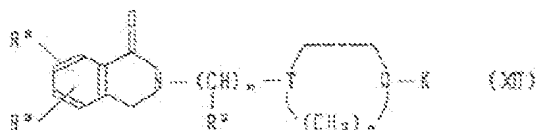


(IX)



(XIV)

即ち、2,3-ビス(アール)カルボン酸無水物 (XII) を、例えばイソプロピルアルコール中に加え還流する。アルコールを留去したのち、一般式 (IX) で表される化合物と、例えばテトラセドロフランなどの溶媒中反応させることにより、目的物質の一つである化合物 (XIV) を得ること

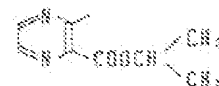


(XV)

即ち、一般式 (XI) で表される置換2,3-ジヒドロキノリン (2,4-b) ベンゼンと、一般式 (VI) で表される化合物とを、例えば水素化ナトリウム存在下に、例えばジメチルホルムアミドなどの溶媒中、加熱下に反応せしめて、目的物質の一つである化合物 (XIV) を得ることができる。

製造方法 E

一般式 (I) において、J が



であり、R が式 $-CONH-(CH)_n-$ で表される基である場合は次の製造方法でも製造することができる。

ができる。

製造方法 F

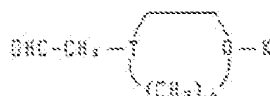
一般式 (I) において、J が置換されてもよ

いフェニル基であり、R が式 $-C(=O)-(CH)_n-$ で示される基、又は式 $-C(=O)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ で示される基である場合は、次の方法によっても製造することができる。下記の式中、R^{1,2} は前記の J(II) の定義における置換基を意味する。

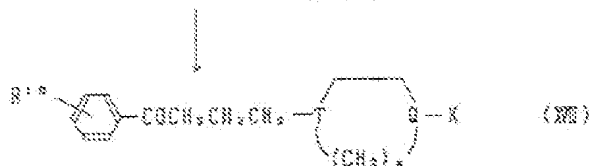
ある場合は、次の方法によっても製造することができる。下記の式中、R^{1,2} は前記の J(II) の定義における置換基を意味する。



(XVII)



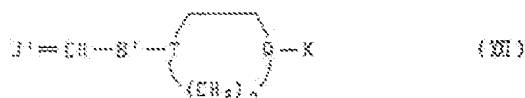
(XVIII)



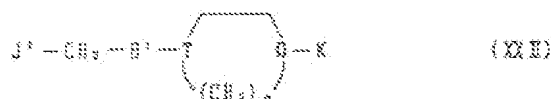
即ち、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中で、ジイソプロピルアミン、n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液を加え、約-80℃の温度にて、一般式 (XI) で表されるアセトフェノンと、一般式 (XII) で表される化合物と縮合し、化合物 (XII) を得る。これを、例えばp-トルエンスルホン酸の存在下、例えばトルエンなどの溶媒中で脱水した後、常法により接触還元すると、目的物質の一つである化合物 (XII) が得られる。

製造方法 G

本発明において、Jが(6)で定義されるものの中で、フェニル基が置換されてもよい①インダニル、②インダノニル、③インダンジオニル、



還元

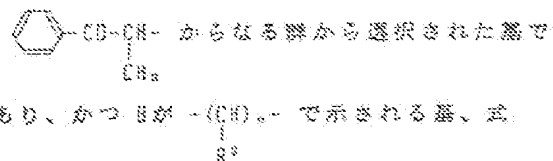


(式中、J'はJが上記の定義である場合を示し、B'は上記のBの定義において最左端の炭素原子に結合している基を除いた残基を意味する。)

即ち、一般式 (XIII) で表されるホスホナートに一般式 (XIV) で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて (Wittig反応)、目的物質の一つである一般式 (XIV) で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の一つである化合物 (XIV) を得ることができる。

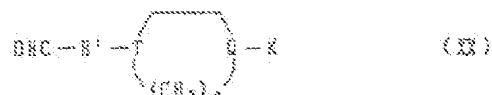
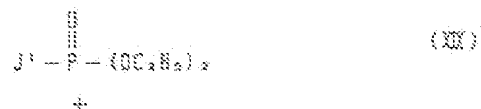
Wittig反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメチレート (MeONa)、ナトリウムエ

④テトラコニル、⑤ベンズスベロニル又は⑥式



$=(\text{CH}=\text{CH}=\text{CH})_c-$ (式中、bは1~3の整数を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_d-$ (式中、cは0又は1~9の整数を意味する) で示される基、又は式 $=(\text{CH}=\text{CH})_d-$ (式中、dは0又は1~5の整数を意味する) で示される基である場合は、例えば次の二つの方法によって製造できる。

製造方法 1

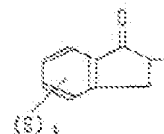


塩基

チラート (EtONa)、t-BuOK、NaH などを挙げる事ができる。この際触媒としては、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを挙げる事ができる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

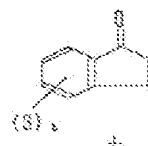
接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ランニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

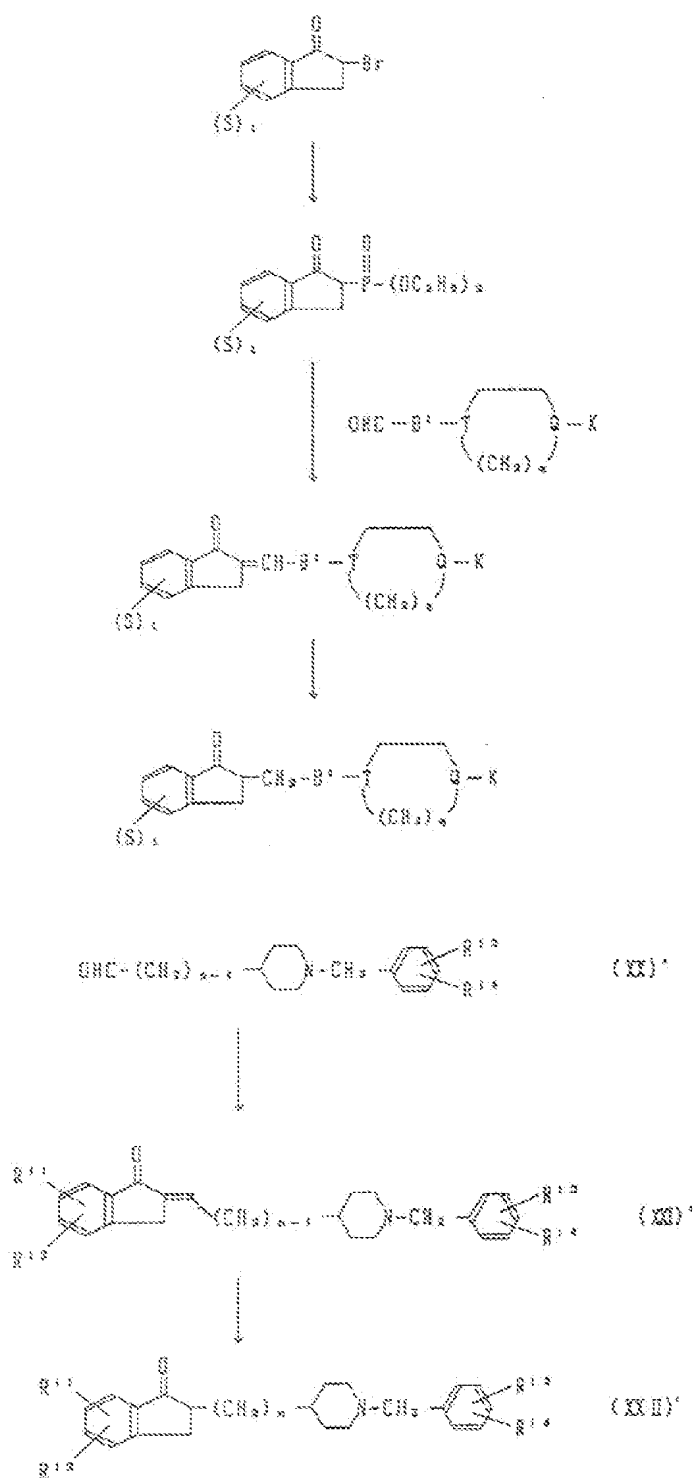
なお、Jが式



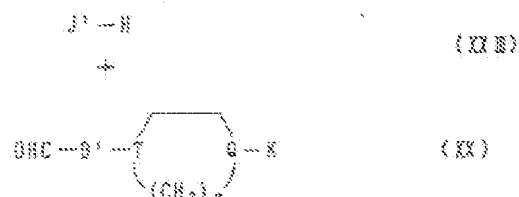
で示される

基である場合を具体的に示せば、以下のとおりである。

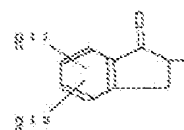




製造方法 2

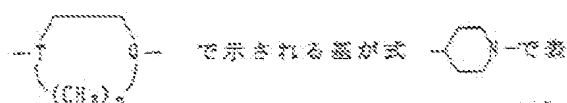


なお、更に J' が式



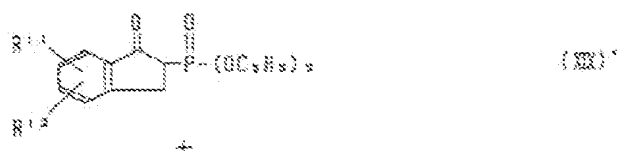
で示され

る基（式中、 $\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ は R の定義のうち、同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲンである場合をいう）であり、R が式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基（式中、n は 1～8 で示される数を意味する）であり、式

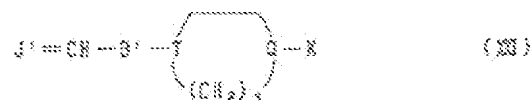


で示される基が式 $-\text{C}_6\text{H}_4-$ で表わされる場合であり、K が式 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^{13})_2-$

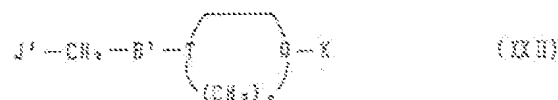
（式中、 $\text{R}^{13}, \text{R}^{14}$ は、 $\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ と同様の定義とする）で示される基である場合を具体的に示せば次の通りである。



置 基



置 元



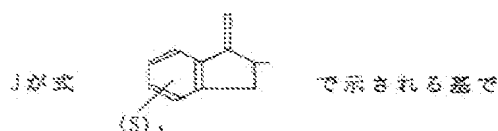
即ち、一般式 (XXII) で表される置換若しくは無置換のインダノンなどの化合物と一般式 (XX) で表されるアルデヒド体と、常法によりアルドール縮合を行い、目的物質の一つである一般式 (XXII) で表される化合物を得る。

本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でジイソプロピルアミンと n-ブチルヘキサン酸によりリチウムジイソプロピルアミ



ドを生成させ、好ましくは約-80度の温度でこれに上記の一般式 (XII) で表される化合物を加える。次いで一般式 (IX) で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である一般式 (XIII) で表される化合物を得る。

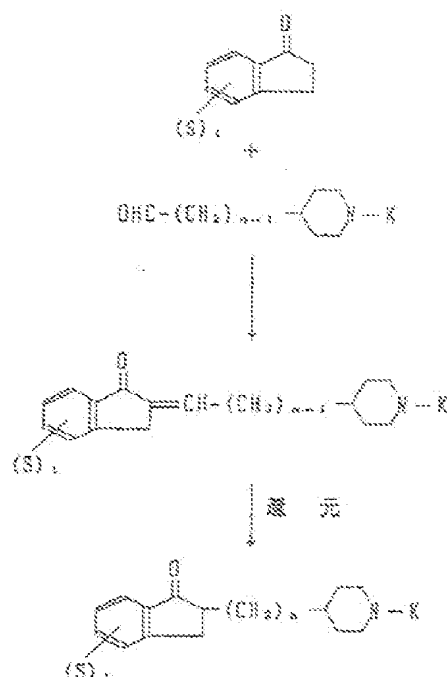
本反応の別方法として、両者 (XII) と (IX) をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約0度にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

上記の製造方法によって得られたエノン体 (XIII) を前記に示したと同様の方法により還元することにより、一般式 (XIV) で表される化合物を得ることができる。

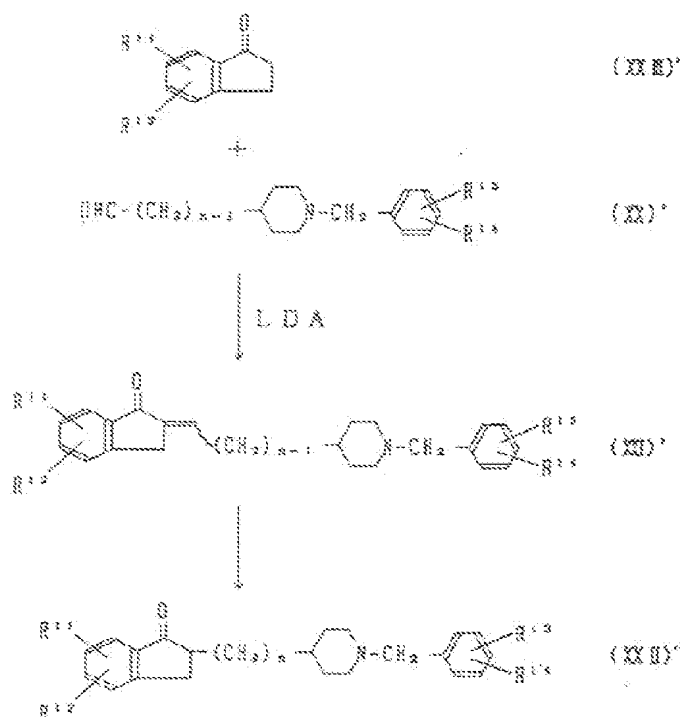


あり、Bが式 $-(CH_2)_n-$ で示される基であり、式

 が式  で示される基である場合を具体的に示せば以下のとおりである。

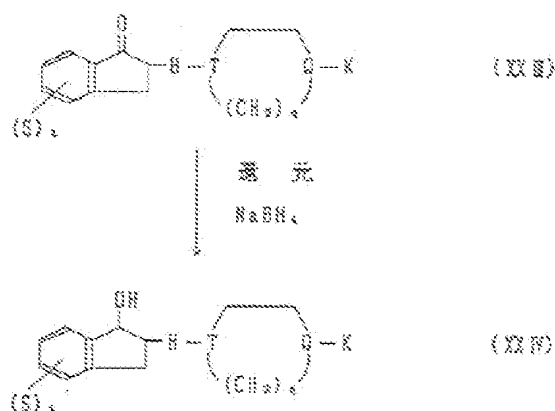


製造方法 I に記載したと同様に、一具体例を示せば次の通りである。



製造方法 H

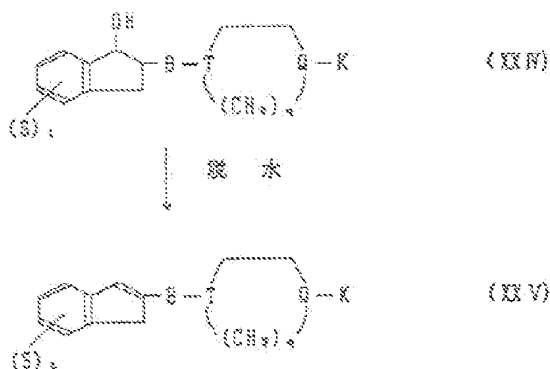
Jがフェニル基の部分が置換されてもよいインダノリル基である場合は、以下の方法によって製造することができる。



即ち、化合物 (XII) を0度～室温にて、例えば水酸化ナトリウムなどで還元することにより、目的物質の一つである化合物 (XIV) を得ることができる。この場合の溶媒は、例えばメタノールなどが好ましい。

製造方法 I

Jがフェニル基の部分置換されていてもよいインデニル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。



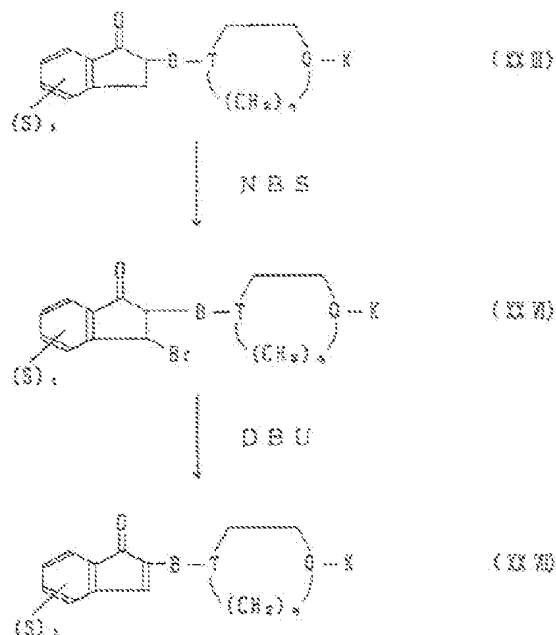
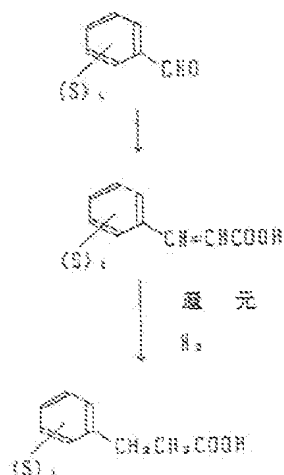
即ち、化合物 (XXIV) を常法により塩酸などの存在下脱水させて、目的物質の一つである化合物 (XXV) を得ることができる。

製造方法 J

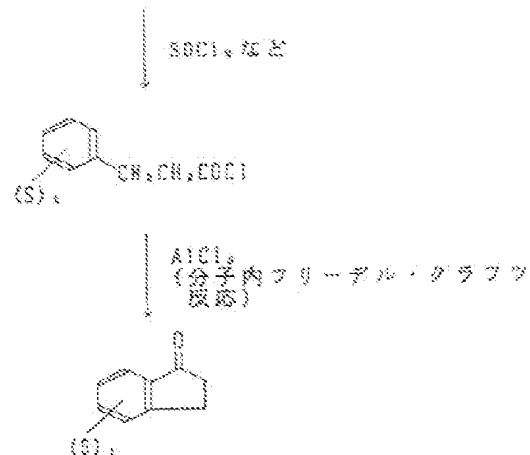
Jがフェニル基の部分置換されていてもよいインデノニル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。

ランなどの溶液中、1,3-ジアザビントロ (S, 4.0) ウンデターマーエン (DBU) とともに加熱還流することによりβ-脱離を行い、インデノニル化合物 (XXVI) を得る。なお、上記のブロン体は、他のハロゲンでも反応は可能である。

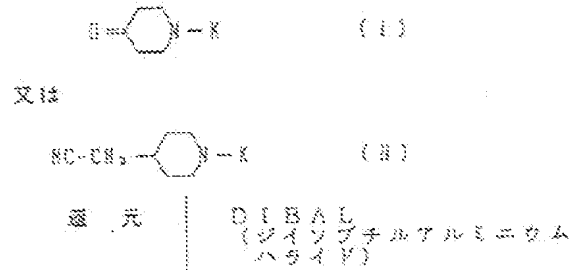
なお、製造方法 G ~ J において、出発物質として用いるインダノン類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。

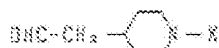


即ち、一般式 (XXIII) で表されるインダノン化合物を、例えば四塩化炭素などの溶液中、N-ブロンコハタ酸イミド (NBS) と過酸化ベンゾイルとともに加熱還流してブロン化し、次にこのブロン体 (XXIV) を、例えばテトラヒドロフ



一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。





即ち上記の如く、式 (I) 又は式 (II) で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とし、これを下記に示すウィテッチ反応などを繰り返したり、組み合わせたりすることにより増炭反応を行い、目的とする出発物質を得ることができる。

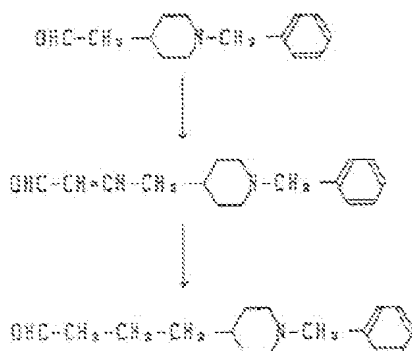
ウィテッチ試薬としては、例えば 1 炭素増長のときはメトキシメチレントリフェニルホスホランを用い、2 炭素増長のときはホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホスホランは、メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドとトリブチルリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。この中にケトン体又はアルデヒド体を加えてメトキシビニル体とした後、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。

特定の場合の具体例を以下に示す。

薬などが好ましい。

具体例 2



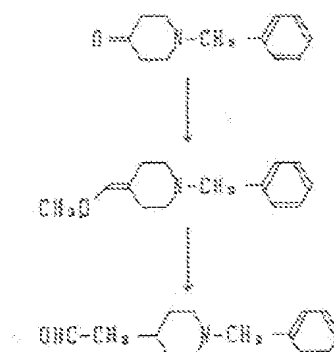
以上のようにして得られる一般式 (I) の化合物及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

一般式 (I) で示される化合物及びその酸付加塩の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実験例 1

In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

具体例 1



一方、ホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる場合は、原料となるケトン体又はアルデヒド体のエーテル、テトラヒドロフラン又はベンゼン溶液中にウィテッチ試薬を加え、室温から加熱還流することによって合成することができる。

このようにして合成した不飽和アルデヒド体は、必要により接触還元して飽和アルデヒド体とすることができる。この際の触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellman らの方法に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、底質としてアセチルチオコリン、検体及び DITNB を添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンが DITNB と反応し、生じる黄色産物を 412nm における吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は 50% 阻害濃度 (IC₅₀) で表した。

結果を表 1 に示す。

1) Ellman, E. L., Courtney, K. D., Andres, V., and Featherstone, R. M. (1961) *Biochem. Pharmacol.*, 7, 88 ~ 95

表 1

化 合 物	ACHe阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	ACHe阻害活性 IC ₅₀ (μM)
1	0.23	32	0.8
4	0.0053	35	0.00082
5	0.10	36	0.0015
6	0.017	39	0.15
8	0.013	41	0.025
9	0.051	43	0.030
10	0.009	55	0.38
11	0.038	58	0.019
12	0.040	62	0.20
13	0.026	64	1.0
14	0.038	66	0.017
15	0.004	72	0.0075
17	0.052	75	0.0018
18	0.66	77	0.16
19	0.064	80	0.26
20	0.54	82	0.020
21	59	99	0.018
23	0.072	100	0.025
24	1.1	105	0.085
26	24	111	0.11
27	0.41	130	0.19
30	0.001	134	2.8
31	0.004	158	0.084

表 1 (続 前)

化 合 物	ACHe阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	ACHe阻害活性 IC ₅₀ (μM)
188	0.081	215	0.0042
189	0.012	218	0.017
190	0.02	217	0.14
191	0.085	221	0.033
192	0.013	222	0.011
193	0.2	223	0.0004
194	0.080	224	0.003
195	0.0071	225	0.48
196	0.0012	226	0.0049
197	0.38	227	0.01
198	0.0054	228	0.002
199	0.023	229	0.04
203	0.006	230	0.18
204	0.035	231	0.004
205	0.014	232	0.1
206	0.41	233	0.046
207	0.043	234	0.0018
208	0.002	235	0.22
209	0.45	236	0.072
210	0.06	238	0.18
212	0.5	240	0.0038
213	0.05	241	0.22
214	0.0034	245	0.82

実験例 2

In vivo アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被検体を経口投与し、その 1 時間後に大脳半球を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生理食塩水投与群を対照とした。

結果を表 2 に示す。

表 2

化合物名	用 量 (mg/kg)	ACHe阻害作用 (%)
Saline		0
4	1	5 *
	3	17 **
	10	38 **
	30	47 **
15	10	5
	30	14 **
	100	18 **

実験例 3

スコポリアミンの受動回避学習障害に対する作用^{*1}

Mistar 系雄性ラットを用い、装置としては step through 型の明暗箱を使用した。試行の 1 時間前に被体を経口投与し、30 分前にスコポリアミン 0.5mg/kg (ip) を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチン刀を閉め電気ショックを床のグリッドから与えた。8 時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

効果は生食投与群とスコポリアミン投与群の反応時間の差を 100% とし被体により何%拮抗したか (Reverse%) で表した。

*1 Z. Bokorinsnecky & Jarvik: Int. J. Neuropharmacol. 5, 217~222 (1967)

結果を表 3 に示す。

表 3

化合物加	用 量 (mg/kg)	Reverse%
4	0.125	55
	0.25	38*
13	0.25	33
	0.5	27
16	1.0	51
	2.0	30
19	0.5	37
	1.0	33
79	0.5	22
	1.0	33

実験例4

コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活 活性の測定

ラット胎児の脳神経細胞の培養並びに神経細
胞中コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT)
活性の測定

Heftli¹⁾ の方法に準じてラット胎児の脳
神経細胞の培養を行った。ウィスター系雌性
ラット17日齢の胎児大脳半球をトリプシン処
理した。細胞数を 2×10^5 個/0.5ml に調整し、
同時に被験化合物を添加してマイクロプレ
ートに移し、37℃、5%CO₂-95%O₂ で7日間培養
した。マイクロプレート中の培養神経細胞の
ChAT活性はPonnus²⁾ の方法に準じて測定した。
神経細胞培養液に ¹⁴C-Acetyl Coenzyme A を
加えて1時間反応させ、生成した ¹⁴C-Acetyl-
choline をテトラフェニルボロン存在下トル
エンにて抽出し、液体シンチレーションカウ
ンターにて測定し、ChAT活性を求めた。機体
のChAT賦活作用はコントロール%で表した。
結果を表4に示す。

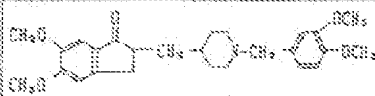
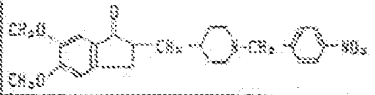
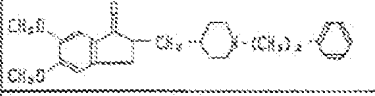
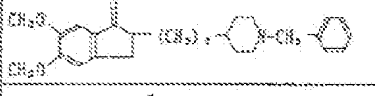
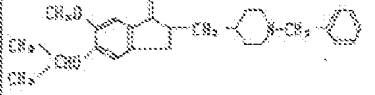
- 1) F. Heftli, J. Haytikh, F. Bekasenstein,
H. Gnahn, R. Heuman and M. Schwab, Neuro-
science, 14, 55-63 (1985)

- 2) P. Ponnus : J. Neurochem., 24, 407-409
(1975)

表 4

化 合 物	コリンアセチルトランス フェラーゼ (ChAT) 賦活活性	
	Conc.	% of Cont.
	10^{-7} M	96
	10^{-6} M	114*
	10^{-5} M	115**
	10^{-7} M	107*
	10^{-6} M	105*
	10^{-5} M	101
	10^{-7} M	93
	10^{-6} M	87**
	10^{-5} M	53**
	10^{-7} M	114*
	10^{-6} M	110**
	10^{-5} M	104
	10^{-7} M	112**
	10^{-6} M	121*
	10^{-5} M	125**
	10^{-7} M	83
	10^{-6} M	85
	10^{-5} M	73**

表 4

化 合 物	コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 阻害活性	
	Conc.	% of Cont.
	10^{-4} M	108
	10^{-5} M	106
	10^{-6} M	110**
	10^{-4} M	101
	10^{-5} M	109**
	10^{-6} M	83**
	10^{-4} M	108**
	10^{-5} M	103
	10^{-6} M	84*
	10^{-4} M	101
	10^{-5} M	100
	10^{-6} M	84**
	10^{-4} M	105**
	10^{-5} M	99
	10^{-6} M	70**

果糖、脂肪蓄積、糖尿病に有効な化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物の代表的化合物（前記表 3 の化合物 4, 13, 15, 19, 19）について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、いずれも約 100mg/kg 以上で顕著な毒性を示さなかった。本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用が有効なあらゆる疾患に有効である。代表的な疾患をあげれば、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、脳部外傷などに伴う記憶障害等；脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う運動力低下、言語障害、運動低下、情緒障害、記憶障害、幻覚・妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

本発明化合物のコリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用がこれらの疾患に有効なのは、上記の作用により脳内のアセチルコリンが蓄積されることに基づくものと考えられる。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い

上記の薬理実験例から強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有していることが明らかとされた。

本発明化合物（1）のうち、J がフェニル環が置換されているよいインダノンから誘導される基である場合の化合物が最も好ましい。即ち、特に、J がフェニル環が置換されているよいインダノンから誘導される基である場合の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有し、更に強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、ことのほか主作用・副作用中が大きいこと、作用持続時間が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effect を受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用に基づいて種々の

抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばパーキンソン病、ピクエ病、糖尿病性神経症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は経口内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、剤形、濃度；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり約 0.1~100mg、好ましくは約 1~100mg であり、これを通常 1 日 1~4 回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要により賦活剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、

安定化剤、等強化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

抽出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをメタノール-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.33g (収率80%)を得た。

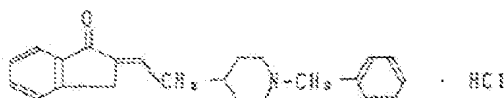
・融点(℃): 224 ~ 225

・元素分析値: $C_{25}H_{29}NO \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	74.68	7.63	3.79
測定値(%)	74.66	7.63	3.77

実施例 2

1-ベンゾル-4-[2-[(1-インダノン)-2-イルイリデニル]]エチルピペリジン・塩酸塩



50%水酸化ナトリウム0.52gをヘキサンにて洗浄後、THF 10mlを加えた。この中へ0℃にてジエチル1-インダノン-2-イルホスホナート

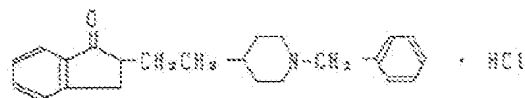
(実施例)

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいふまでもない。

なお、下記の実施例において、NMR の値はすべてフリー体での測定値を示す。

実施例 1

1-ベンゾル-4-[2-[(1-インダノン)-2-イルイリデニル]]エチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンゾル-4-[2-[(1-インダノン)-2-イルイリデニル]]エチルピペリジン 0.37gをメタノール10mlに溶解し、5%ロジウム-炭素 0.1gを加えた。室温常圧にて24時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残液をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=200:1)にて精製し、

ト2.13gのTHF 30ml溶液を滴下した。室温にて30分攪拌した後、再び0℃に冷却し、1-ベンゾル-4-ピペリジンアセトアルデヒド3.42gのTHF 10ml溶液を加えた。室温で2時間、0℃で2時間さらに2時間加熱濃縮した後、0℃にてメタノールと20%硫酸を加えた。10分後飽和水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=500:1)にて精製した。抽出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して標題化合物0.78g (収率27%)を得た。なお、ジエチル1-インダノン-2-イルホスホナートを1.37g回収した。

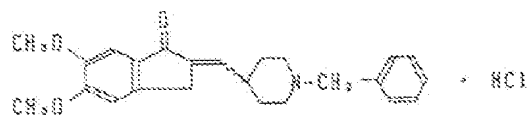
・分子式: $C_{25}H_{29}NO \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.10~2.12(7H, m)、2.26(2H, t)、2.88(2H, dd)、3.48(2H, s)、6.72~7.07(2H, m)、7.30(5H, s)、7.10~8.00

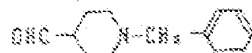
(5H, m)

実 施 例 3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリダニル]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒドの合成



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド 26.0 g を無水エーテル 200 ml に懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサナ溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリドン 14.35 g の無水エーテル 30 ml 溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10 ml 中にジイソプロピルアミン 2.05 ml を加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサナ溶液 9.12 ml を加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.55 g の無水THF 30 ml 溶液とヘキサメチルホスホルアミド 2.31 ml を加えた。-73℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド 2.70 g の無水THF 30 ml 溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=500 : 1~100 : 1）にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これ

1%塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12 とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質 5.50 g（収率33%）を得た。

これをメタノール 40 ml に溶解し、1%塩酸 40 ml を加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残液を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12 とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物 2.77 g（収率14%）を油状物質とした得た。

・分子式： $C_{25}H_{27}NO$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.40~2.40 (7H, m)、2.78 (2H, dt)、2.45 (2H, s)、2.20 (5H, s)、9.51 (1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリダニル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

を塩化メチレン-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 3.40 g（収率82%）を得た。

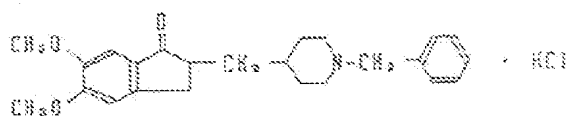
・融点(℃) : 237 ~ 238 (分解)

・元素分析値： $C_{25}H_{27}NO$ ・HClとして

	C	H	N
理論値(%)	69.64	6.82	3.38
実測値(%)	69.51	6.78	3.30

実 施 例 4

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリダニル]メチルピペリジン 0.40 g をTHF 16 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 0.04 g を加えた。室温常圧にて8時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減

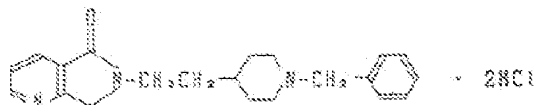
圧縮した。この残渣をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール＝50：1）にて精製し、除出液を減圧蒸縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸－酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧蒸縮して結晶を得た。これをエタノール－IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.95g（収率82%）を得た。

- ・融点（℃）：211～212（分解）
- ・元素分析値： $C_{22}H_{22}NO_2 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値（%）	69.30	7.27	3.37
実測値（%）	69.33	7.15	3.22

実施例 5

2-〔4-〔1-ベンジルピペリジン〕エチル〕-2,3-ジヒドロ-1-オキシピロロ〔3,4-b〕ピリジン・二塩酸塩



2-ヒドロキシノチルニコチン酸ラクトン12.6

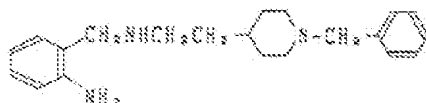
冷却下、攪拌しながら水酸化ナトリウム（80%）を0.21g加える。その後、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ〔3,4-b〕ベンゼン1gを加え、80℃で4時間攪拌する。終了後、 H_2O を加え、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥（ $MgSO_4$ ）、溶媒を留去してシリカゲル精製すると目的物の油状物を得る。これを常法により塩酸塩にすることによりクリーム色の結晶を約0.2g得た。

- ・分子式： $C_{22}H_{22}NO_2 \cdot 2HCl$
- ・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ；

1.12～3.4(9H, m), 2.78～3.00(2H, m),
3.48(2H, s), 3.62(2H, t), 3.95(6H, s),
4.26(2H, s), 9.90(1H, s), 7.28(6H, s)

実施例 7

4-〔N-〔(4-アミノベンジル)エチル〕-1-ベンジルピペリジン〕



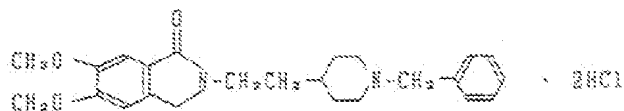
8、4-〔2-アミノエチル〕ベンジルピペリジン40gをシールドチューブ中で200℃、7時間攪拌する。その後、シリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩にすることにより目的物の二塩酸塩6.37gを得た。

- ・融点（℃）：143.5～145
- ・元素分析値： $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot 2HCl$ として

	C	H	N
理論値（%）	61.77	6.66	10.29
実測値（%）	61.49	6.68	9.88

実施例 6

2-〔4-〔1-ベンジルピペリジン〕エチル〕-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ〔3,4-b〕ベンゼン・塩酸塩



2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシオキシピロロ〔3,4-b〕ベンゼン 0.5gを触媒量のナウ化カリウムとともにDMFに溶解する。これを

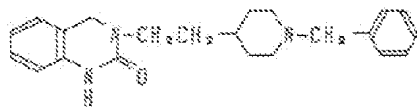
窒素気流下2-ニトロベンズアルデヒド30g、1-ベンジル-4-アミノエチルピペリジン21.4g、メタノール100mlを室温で3時間攪拌する。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウム15gのNaOH 30ml溶液を添加する。さらに室温にて1時間反応させた後、水にあげ、メチルクロライドで抽出し、10%塩酸150mlで3回抽出し、メチレンクロライドで洗浄する。この水層を炭酸ナトリウムでpH10にし、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-〔N-〔(4-ニトロベンジル)エチル〕ピペリジン〕28.4gを得る。

これをメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム炭素（含水）3gを用い4kg/cm²圧力で水素添加を行い、標題化合物25.8gを得る。

- ・分子式： $C_{22}H_{22}N_2$
- ・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ；1.0～2.1(9H, m), 2.64(2H, t), 2.90(2H, m), 3.47(2H, m), 6.65(2H, m), 7.02(2H, m), 7.30(5H, s)

実施例 8

3-[2-(1'-ベンジル-4-ピペリジル)
エチル-2-(1H, 3H)-キナゾリン-2-オン・塩酸塩



4-(N-(1'-アミノベンジル)エチル)
-1'-ベンジルピペリジン25.3g、1,1'-カル
ボニルジイミダゾール15g、メタノール100ml
を12時間加熱還流を行う。反応後、水をあげ、
メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥し、溶液を減圧留出する。

この残液をシリカゲルカラムクロマトグラフ
イーにより精製(5% MeOH-CH₂Cl₂)し、酢酸
エチルより、2回再結晶を行い標題化合物3.0
gを得る。

・分子式: C₂₅H₂₈N₄O

・¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.0 ~ 2.1(8H, m)、2.7
~ 3.0(2H, m)、3.2 ~ 3.6(4H, m)、4.4
(2H, s)、5.5 ~ 7.4(8H, m)、7.75(1H, s)

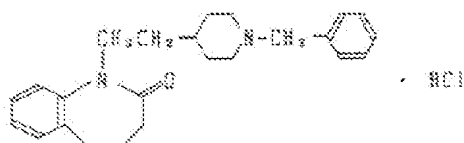
せる。減圧下溶液を留去し、シリカゲルクロマ
トグラフィーで精製後、常法で塩酸塩とする。
淡黄色非晶質0.17gを得る(収率13.5%)。

・分子式: C₂₅H₂₈N₄O · 2HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35 ~ 2.02(9H, m)、2.52
(3H, s)、2.78 ~ 2.95(2H, bd)、3.10(2H,
s)、3.48(2H, s)、3.54(2H, s)、3.61(2H,
bd)、7.14 ~ 7.45(9H, m)

実施例 10

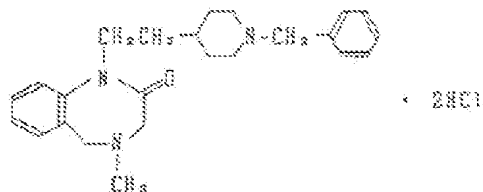
1-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]
-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾ
アゼピン-2-オン・塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.27gをジメチルホ
ルムアミド(DMF)0.5mlに懸濁させ、氷冷下攪
拌する。これに1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-
-1-ベンゾアゼピン-2-オン0.80gをDMF

実施例 9

1-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]
-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5
H-[1,4]-ベンゾジアゼピン-2-オン・二
塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.35gをジメチルホ
ルムアミド(DMF)0.5mlに懸濁させ、氷冷下攪
拌。これに1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メ
チル-5H-[1,4]-ベンゾジアゼピン-2-オン
0.52gをDMF 3mlに溶かして滴下し、室温で30
分間攪拌する。ここへ 8-ベンジル-4-(2-
クロロエチル)ピペリジン塩酸塩0.81gをDMF
3mlに溶かして滴下し、60~70℃で7時間攪拌
する。氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。
飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥さ

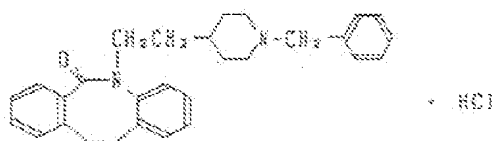
4mlに溶かして滴下する。60℃で15分間加熱後、
氷冷し、8-ベンジル-4-(2-クロロエチル)
ピペリジン塩酸塩1.02gを加え、その後、
60℃で3時間30分攪拌する。放冷後、氷水にあ
げ、塩化メチレンで抽出する。水洗後、硫酸マ
グネシウムで乾燥させ、減圧下溶液を留去する。
シリカゲルクロマト精製後、常法で塩酸塩とし、
標題化合物1.40gを得る(収率34.8%)。

・分子式: C₂₅H₂₈N₄O · HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20 ~ 1.92(11H, m)、2.20
~ 2.24(4H, bd)、2.50 ~ 2.88(4H, m)、3.44
(2H, s)、7.12 ~ 7.24(9H, s)

実施例 11

8-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]
-5,5,11,12-テトラヒドロジベンゾ[b,f]ア
ゾピン-6-オン・塩酸塩



5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ (b,f) アゾ
ミン-6-オン2.24gと80%水酸化ナトリウム
をジメチルフォルムアミド20mlに入れ、60℃で
1時間加熱攪拌後、1-ベンジル-4-クロロ
エチルピペリジン 0.7gを加え、さらに3.5時
間反応する。

反応液を水20mlにあげ、酢酸エチルで抽出し、
飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
し、減圧留去する。

残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
により (5%NaOH (in CH₂Cl₂)) 精製分離し、標
題化合物0.6gを得る。

・分子式: C₂₈H₃₂N₂O · HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.1 ~ 2.2 (9H, m), 3.7
~ 4.1 (4H, m), 4.15 ~ 4.5 (2H, m), 4.46
(2H, m), 6.8 ~ 7.4 (13H, m)

実施例 1.2

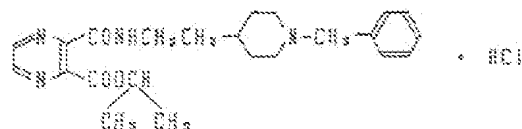
10- (4'- (1'-ベンジルピペリジン) エチル)
-10,11-ジヒドロ-5-メチル-5H-ジベ
ンゾ (b,e) (1,4)-ジアゼピン-11-オン・塩

・分子式: C₃₀H₃₄N₂O · HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20 ~ 1.91 (11H, m),
2.00 ~ 3.00 (2H, bs), 3.22 (3H, s), 3.41
(2H, s), 6.97 ~ 7.05 (3H, m), 7.08 (9H, m),
7.64 (1H, dd)

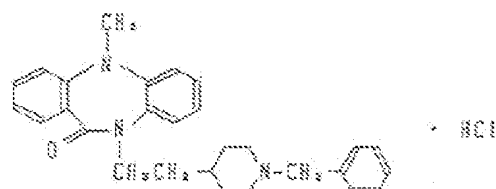
実施例 1.3

3- ((4'- (1'-ベンジルピペリジン) プロ
ピオイル) アミノ) -2-ピラジンカルボン酸
イソプロピルエステル・塩酸塩



2,3-ピラジンカルボン酸無水物18gをイソ
プロピルアルコール 200mlに加え1時間還流す
る。その後アルコールを留去し、得られる固体
をTHFに溶解して4- (2-アミノエチル) ベ
ンジルピペリジン30.6g、1-ヒドロキシベ
ンゾトリアゾル21gを加える。これを均相下、
攪拌し、DCC 28.7gを加え、室温で1晩反応さ
せる。濾過後、THFを留去し、塩化メチレンを

酸化



ナトリウムヒドライド0.25gをジメチルホ
ルムアミド (DMF) に懸濁させて氷冷下攪拌する。
ここへ、10,11-ジヒドロ-5-メチル-5H-ジベ
ンゾ (b,e) (1,4)-ジアゼピン-11-
オン0.58gをDMF 5mlに溶かして滴下する。40
~ 50℃で20分間攪拌し、次いで氷冷して、4-
(アミノエチル) -1-ベンジルピペリジン
0.71gを加え、45~55℃で8時間攪拌する。氷
水にあげて塩化メチレンで抽出する。飽和食塩
水で有機層を洗い、硫酸マグネシウムで乾燥さ
せた後、減圧下溶媒を留去する。残液をシリカ
ゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩として
標題化合物0.78gを淡黄色非晶質として得る
(収率85.4%)

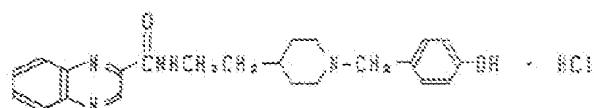
加える。これを飽和炭酸カリウム水溶液、食塩
水で洗浄し、乾燥後、減圧留去する。さらにシ
リカゲルカラムで精製し、得られた結晶をエー
テル-ヘキサンで再結晶すると目的物の白い結
晶8.81gを得た。これを常法により塩酸塩とし
た。

・元素分析値: C₃₀H₃₄N₂O₂ · HCl · 1/2 H₂Oとして

	C	H	N
理論値 (%)	60.58	7.07	12.28
実測値 (%)	60.54	7.00	12.29

実施例 1.4

11- (4'- (1'- (p-ヒドロキシベンジル)
ピペリジン) エチル) -2-キノキサリンカル
ボン酸アミド・塩酸塩



2-キノキサリンカルボン酸クロライド2g
を1- (p-メトキシベンジル) -4-ピペリジ
ンエチルアミン2.52gをトリエチルアミン2g

存在下、室温でTHF 中で反応させた。これを常法により後処理してカラム精製することにより N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン) エチル〕-2-キノキサリンカルボン酸アミド 2.3 g を得た。

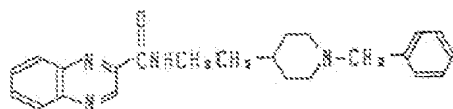
これを 1 g 塩化メチレンに溶解し 98% により脱メチル化反応を行い、カラム精製することにより生成物 0.3 g を得た。これを塩酸塩とすることによりクリーム色の結晶を 0.2 g 得た。

・分子式: $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.08~1.92 (9H, m), 2.84~3.18 (2H, m), 3.24~3.64 (2H, m), 3.52 (2H, s), 6.60 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.17 (2H, s), 7.64~8.14 (4H, m), 9.53 (1H, m)

実施例 15

N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン) エチル〕-2-キノキサリンカルボン酸アミド



4-(N-ベンゾイルピペリジン) 酢酸 47 g と塩化チオニル 8 ml とベンゼン 20 ml 中 2 時間加熱還流後、減圧留去する。

これを THF 20 ml に溶解し、氷冷撹拌下アニリン 1.66 g、トリエチルアミン 10 g、THF 30 ml 内に添加する。室温で約 11 時間反応した後、水にあげメチレンクロライドで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (5% $NaOH$ in CH_2Cl_2) し 4-(N-ベンゾイルピペリジン) 酢酸アミド 0.9 g を得る。

この 4-(N-ベンゾイルピペリジン) 酢酸アミド 0.9 g を THF 10 ml に溶解し、氷冷撹拌下、THF 30 ml 中リチウムアルミニウムハイドライド 0.38 g を滴下し、さらに 1 時間加熱還流する。反応後、水を加え、沈澱除去後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル) ピペ

リジン 4.6 g、ピリジン 50 ml、4-ジメチルアミノピリジンを室温、撹拌下、2-キノキサリンカルボンクロライド 40 g 加える。3 時間反応後、水にあげメチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。

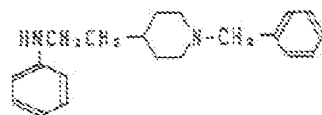
この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (5% $NaOH$ in CH_2Cl_2) し、酢酸エチルより再結晶し、標題化合物 3.0 g を得る。

・分子式: $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.16~2.20 (5H, m), 2.76~3.04 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.48~3.88 (2H, t), 7.13~7.40 (5H, m), 7.70~8.26 (4H, m), 9.54 (1H, s)

実施例 16

1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル) ピペリジン



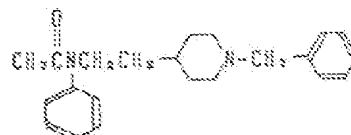
リジン 0.7 g を得る。

・分子式: $C_{22}H_{22}N_2$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.0~2.2 (9H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (2H, t), 3.44 (2H, s), 3.7 (1H, bs), 6.4~6.8 (3H, m), 7.0~7.4 (7H, m)

実施例 17

N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン) エチル〕アセトアニリド



1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル) ピペリジン 0.7 g、トリエチルアミン 2.0 g、THF 20 ml を氷冷下撹拌下、アセチルクロライド 0.4 g を滴下する。

室温で 3 時間反応後、水 20 ml を加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留

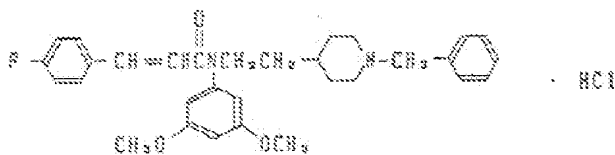
法する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製 (5% MeOH in CH_2Cl_2) し、標題化合物を得る。

・分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0 ~ 2.1 (12H, m), 2.6 ~ 3.0 (2H, m), 3.39 (2H, s), 5.67 (2H, t), 6.9 ~ 7.5 (10H, m)

実施例 18

N-(3',5'-ジメトキシフェニル)-N-(4'-(1'-ベンジルピペリジル)エチル)-4'-プロロけい皮酸アミド・塩酸塩



1'-ベンジル-4'-[N-(3',5'-ジメトキシフェニル)アミノエチル]ピペリジン 1.0 g、トリエチルアミン 2.0 g、THF 20ml を氷冷撹拌下、p-プロロけい皮酸クロライド 0.51 g 加える。室温で 2 時間反応後水にかけ、酢酸エチル

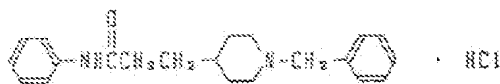
下撹拌する。ここに、イソニコチン酸クロライド塩酸塩 0.95 g を加え、3 時間 30 分撹拌する。減圧下溶液を留去し、シリカゲルカラムで精製する。常法により二塩酸塩とし、淡黄色非晶質として 0.75 g を得る (収率 73.0%)

・分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 ~ 2.01 (9H, m), 2.81 (2H, dd), 3.44 (2H, m), 3.88 (2H, dd), 6.84 ~ 7.26 (12H, m), 8.31 (2H, d)

実施例 20

4-(1'-ベンジルピペリジン)プロピオンアニリド・塩酸塩



アニリン 0.5 g、トリエチルアミン 1 g を THF 中に溶解する。この中に撹拌下、4-(1'-ベンジルピペリジン)プロピオン酸クロライドを 1 g 添加し、室温で 5 時間反応させる。その後、溶液を留去し、塩化メチレンを加え、水洗、

で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧留去する。

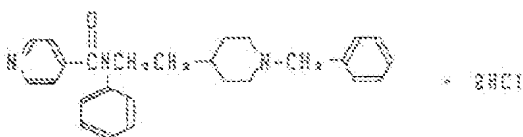
この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (5% MeOH in CH_2Cl_2) する。常法により塩酸塩として標題化合物 0.9 g を得る。

・分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 ~ 2.1 (9H, m), 2.7 ~ 3.0 (2H, dd), 3.51 (2H, s), 3.83 (2H, m), 6.1 ~ 6.4 (4H, m), 6.9 ~ 7.8 (10H, m)

実施例 19

N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-N-フェニルニコチン酸アミド・二塩酸塩



N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)アニリン 0.70 g、4-(3',5'-ジメチルアミノ)ピリジン 10ml をピリジン 10ml に溶かし、氷冷

Na_2SO_4 で乾燥する。これを再び溶液を留去してシリカゲルカラム精製することにより目的物の油状物を得た。さらにこのものを常法に従い、塩酸塩にすることにより白い結晶 0.14 g を得た。

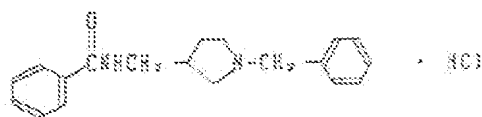
・融点 ($^{\circ}\text{C}$): 197.5 ~ 198

・元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ として

	C	H	N
理論値 (%)	70.28	7.58	7.81
実測値 (%)	70.50	7.58	7.83

実施例 21

N-(3'-(1'-ベンジルピペリジン)メチル)ベンツアミド・塩酸塩



ベンジルクロライド 0.74 g、3-(2'-アミノメチル)-1'-ベンジルピペリジン 1 g をトリエチルアミン 1.5 g 存在下 THF 中、室温で撹拌し反応させた。これを常法により後処理しカラム

精製することにより、目的物を0.32g 得た。これを一般的方法により塩酸塩にした。

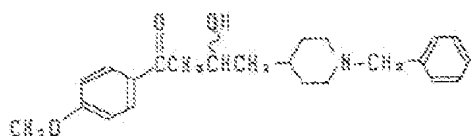
・分子式: $C_{22}H_{22}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ :

1.48~3.08 (7H, m), 3.44 (2H, d), 3.82 (2H, d), 7.04~7.88 (10H, m)

実施例 2.2

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-3-
ハイドロキシ- α -メトキシプロフェノン



窒素気流下、THF 7ml中にジイソプロピルアミン2mlを加え、0℃にて、1.6M α -ブチルリチウムヘキサン溶液7.6mlを加え、10分間攪拌後、-78℃まで冷却して α -メトキシアセトフェノン1.65gのTHF 10ml溶液を加え20分間攪拌する。さらに1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド2.4gのTHF 10ml溶液を加え、

3- α -メトキシプロフェノン0.54g、 α -トルエンスルホン酸0.1g、トルエン30mlで加熱還流を5時間行う。反応後、炭酸カリウム水溶液にあげ、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製(5%MeOH- CH_2Cl_2)し、1-ベンジル-4-〔4-(α -メトキシフェニル)-4'-オキソブチル〕ピペリジン0.45gを得る。これをMeOH20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素(含水)40mgを加える。室温常圧で1.5時間水素添加する。不溶物を濾去し、減圧留去する。常法により塩酸塩とし、MeOH-IPBより結晶化し、標題化合物0.2gを得る。

・分子式: $C_{22}H_{22}NO_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.4~2.3 (11H, m), 2.4~2.7 (2H, m), 2.98 (2H, t), 3.56 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.98 (2H, d), 7.1~7.5 (5H, m), 7.84 (2H, d)

実施例 2.4

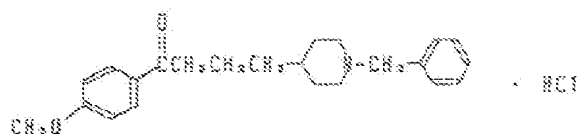
10分間攪拌する。1%塩化アンモニウム水溶液を加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH- CH_2Cl_2)により精製し、標題化合物2.0gを得る。

・分子式: $C_{22}H_{22}NO_2$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.0~2.2 (9H, m), 2.6~3.4 (3H, m), 3.43 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.1 (1H), 6.83 (2H, d), 7.17 (5H, s), 7.82 (2H, d)

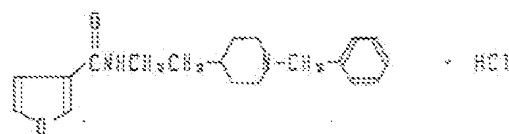
実施例 2.3

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕- α -
メトキシプロフェノン・塩酸塩



ディーン・スターク装置を用い、4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジン〕- α -

3-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕-
-3-フランカルボン酸アミド・塩酸塩



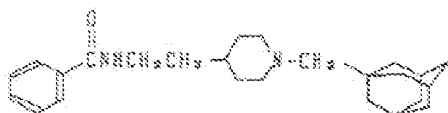
4-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン1.64g、炭酸カリウム2.67gをクロロホルム40ml、水40mlの溶液に加え、水冷下1時間攪拌する。有機層を分離し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製。常法で塩酸塩とし、淡黄色非晶質として標題化合物1.60gを得る(収率61.1%)

・分子式: $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.47~2.10 (9H, m), 2.81 (2H, bd), 3.25~3.47 (4H, m), 5.80 (1H, bs), 6.51 (1H, dd), 7.15~7.19 (5H, m), 7.82 (1H, dd)

実施例 2.5

N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕
ベンツアミド



N-(1-ラダマンタンメチル)-4-(2-アミノエチル)ピペリジン1.47g、炭酸カリウム0.73gをクロロホルム15mlと水15mlの混液に加え、氷冷下激しく攪拌する。ここにベンゾイルクロライド0.90gを滴下し、室温で一晩攪拌する。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去する。シリカゲルカラムで精製し、ベンゼン-ノ-ヘキサンから再結晶し、淡黄色板状晶として標題化合物1.47gを得る(収率72.6%)。

・分子式: $C_{22}H_{28}N_2O$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.28~2.28(27H, m), 2.72(2H, bs), 3.43(2H, q), 6.01(1H, bs), 7.31~7.43(3H, m), 7.67(1H, dd)

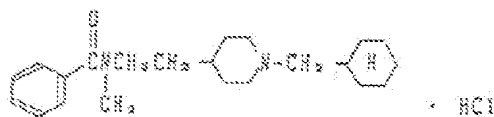
法で塩酸塩として標題化合物0.52gを黄色非晶質として得る(収率37.6%)。

・分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0.92~3.60(23H, m), 7.32(5H, s)

実施例 27

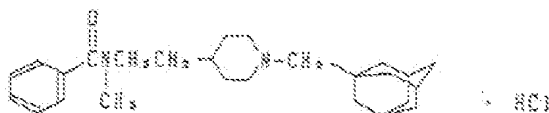
N-(4'-(1'-シクロヘキシルメチルピペリジン)エチル)N-メチルベンツアミド・塩酸塩



N-メチル-N-(4'-ビペリジルエチル)ベンツアミド0.6g、シクロヘキシルブロマイド1.2g、炭酸水素ナトリウム2.0g、メチルエチルケトン30mlを7時間加熱還流する。反応後、水に加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH-

実施例 28

N-メチル-N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)ベンツアミド・塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.18gをテトラヒドロフラン(THF)2mlに懸濁させ、氷冷下攪拌する。ここにN-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)ベンツアミド1.45gをTHF 5mlに溶かしたものを滴下する。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、ヨウ化メチル0.36mlを加え、一夜室温で攪拌する。氷水にあげ、塩析下クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトで精製する。0.90gの黄色油状物が得られる(収率47.0%)。

また、メチル化されていない原料0.22gを回収した(回収率15.2%)。得られた油状物を常

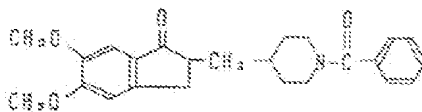
CH_2Cl_2)し、標題化合物0.3gを得る。

・分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0.8~1.1(20H, m), 1.1~1.6(4H, m), 1.8~2.6(5H, m), 7.4(5H, s)

実施例 28

1-ベンゾイル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]-N-メチルピペリジン



5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.85gと1-ベンゾイル-4-ビペリジン-カルボアルデヒド1.38gを無水THF 20mlに溶解し、0℃にて28%ナトリウムメチラート1.02gを加えた。室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、1-ベンゾ

イル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン1.23 g (収率71%)を得た。

この化合物1.23 gをTHF 20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素 0.3 gを加えた。室温常圧にて1日水を添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これを塩化メチレン-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物1.10 g (収率89%)を得た。

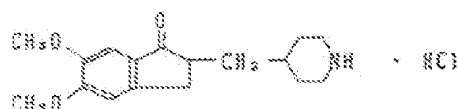
・融点(℃): 151 ~ 152

・元素分析値: $C_{21}H_{23}NO_3$ として

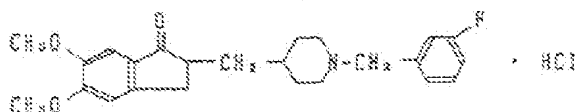
	C	H	N
理論値(%)	73.26	6.92	3.56
実測値(%)	73.30	6.85	3.32

実施例 2.9

4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩



メチルピペリジン・塩酸塩



4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン0.25 gをTHF 5mlに溶解し、トリエチルアミン0.20mlと3-フルオロベンジルブロミド0.13mlを加えた。2時間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、塩化メチレン-1PEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.27 g (収率72%)を得た。

・融点(℃): 239 ~ 232 (分解)

・元素分析値: $C_{23}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	66.43	6.74	2.23
実測値(%)	66.18	6.79	2.11

1-ベンゾイル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン9.00 gをジオキサン90mlに溶解し、98%酸90 mlを加えた。10時間加熱還流した後、減圧濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。水層を50%水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩化メチレンにて抽出し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液を常法により塩酸塩とし、メタノール-エーテルから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物6.30 g (収率85%)を得た。

・融点(℃): 249 ~ 250 (分解)

・元素分析値: $C_{23}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ として

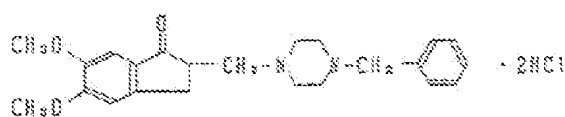
	C	H	N
理論値(%)	62.67	7.42	4.30
実測値(%)	62.75	7.31	4.52

実施例 3.0

1-〔(3-フルオロベンジル)-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・

実施例 3.1

1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・2塩酸塩



5,6-ジメトキシ-1-インダノン1.00 g、パラホルムアルデヒド0.31 g、1-ベンジルピペリジン0.90 mlをエタノール30 ml、水2 mlに懸濁し、濃塩酸を加えてpH 3とした。3時間加熱還流した後、放冷し、白色固体を濾別した。これを塩化メチレンにて懸濁させ、10%炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、メタノールから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.55 g (収率23%)を得た。

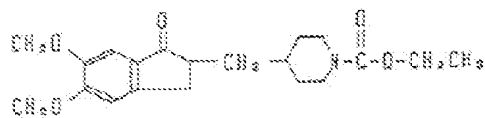
・融点(℃): 227 ~ 228 (分解)

・元素分析値: $C_{22}H_{22}N_2O_2 \cdot 2HCl$ として

	C	H	N
理論値 (%)	60.79	5.58	5.16
実測値 (%)	60.31	5.95	5.06

実施例 3.2

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.50 g をベンゼン 8ml に溶解し、クロルギ酸エチル 0.15ml を加えた。3 時間加熱還流した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 0.43 g (収率 54%) を得た。

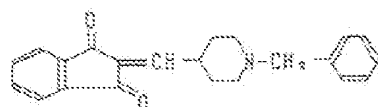
この残渣を THF 20ml に溶解し、1.8-ジブチルアジピン酸 [5.4.0] ワンデラー-7-エン 1.56ml を加えた。30 分間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物 1.12 g (収率 56%) を油状物質として得た。

・分子式: $C_{22}H_{22}NO_2$ ・ ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ;

1.23 (3H, t), 1.41~2.90 (11H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, q), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.03 (1H, s)

実施例 3.4

1-ベンジル-4-[(1,3-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン



無水 THF 3ml 中にジイソプロピルアミン

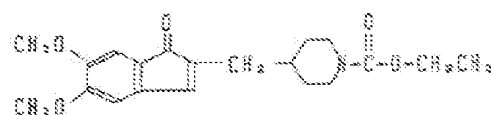
・融点 (°C): 132 ~ 133

・元素分析値: $C_{22}H_{22}NO_2$ として

	C	H	N
理論値 (%)	68.46	7.03	3.88
実測値 (%)	68.70	7.53	4.00

実施例 3.3

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン



4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン 2.00 g を四塩化炭素 30ml に溶解し、N-ブロムコハク酸イミド 0.98 g と過酸化ベンゾイル 0.02 g を加えた。5 時間加熱還流した後、四塩化炭素で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。

0.17ml を加え、さらに 0℃ にて 1.6M ノーブチルリチウムヘキサン溶液 0.75ml を加えた。0℃ にて 10 分間攪拌した後、-78℃ まで冷却し、1,3-インダノンジオン 0.18 g の無水 THF 8ml 溶液とヘキサメチルホスカルブミド 0.21ml を加えた。-78℃ にて 15 分間攪拌した後、1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド 0.35 g の無水 THF 3ml 溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて一晩攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン-1,2-DE から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 0.12 g (収率 23%) を得た。

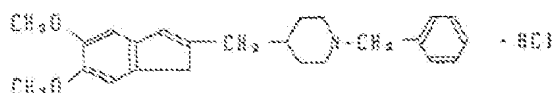
・融点 (°C): 173 ~ 174 (分解)

・元素分析値: $C_{22}H_{22}NO_2$ として

	C	H	N
理論値 (%)	79.73	6.33	4.23
実測値 (%)	79.43	6.20	4.31

実施例 3.5

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-
インダノール)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-
インダノール)-2-イル]メチルピペリジ
ン0.24gを塩化メチレン5mlに溶解し、10%塩
酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した。得
られた残渣を塩化メチレン-1PEから再結晶
化し、次の物性を有する標題化合物0.24g(収
率95%)を得た。

・融点(℃): 216 ~ 217 (分解)

・元素分析値: $C_{25}H_{32}NO_2 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	72.07	7.56	3.50
実測値(%)	71.82	7.63	3.33

実施例 3.6

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-
1-インダノン)-2-イル]デニル)]-プロ
ピルピペリジン・塩酸塩

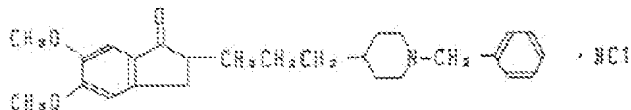
・分子式: $C_{32}H_{40}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ :

1.10~3.00(18H, m), 3.45(2H, s), 3.60(2H,
s), 3.90(3H, s), 3.95(3H, s), 6.58~7.20
(3H, m), 7.27(5H, s)

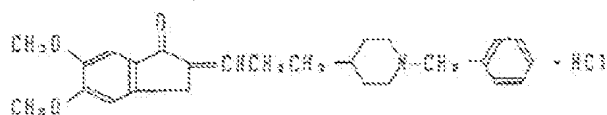
実施例 3.7

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-
1-インダノン)-2-イル]]プロピルピ
ペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-
1-インダノン)-2-イル]デニル)]プロ
ピルピペリジン0.40gをTHF 15mlに溶解
し、10%パラジウム-炭素0.1gを加えた。室
温常圧にて2時間水素添加した後、触媒を濾別
し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリ
カゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩と
し、標題化合物0.37g(収率84%)を油状物質

ロピルピペリジン・塩酸塩



無水THF 5ml中にジイソプロピルアミン
0.31mlを加え、さらに0℃にて1.8M n-ブチ
ルリチウムヘキサン溶液1.39mlを加えた。0℃
にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,
6-ジメトキシ-1-インダノン0.39gの無水THF
5ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド
0.36mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した後、
3-[(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピ
オンアルデヒド0.50gの無水THF 5ml溶液を
加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温に
て3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽
和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて
乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲ
ルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、
標題化合物0.55g(収率61%)を油状物質とし
て得た。

として得た。

・分子式: $C_{32}H_{40}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ :

1.00~3.30(18H, m), 3.38, 3.43(total 2H,
each s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.77,
6.83(total 1H, each s), 7.05, 7.10(total
1H, each s), 7.18, 7.20(total 5H, each s)

実施例 3.8 ~ 2.4.9

実施例1~3.7と同様にして合成した化合物
を表5~1.0に示す。

表 5

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
38		融点 (°C) : 247~248 (分解) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl とし)て 理論値 (%) C 68.73 H 5.90 N 5.46 実験値 (%) C 68.70 H 5.90 N 5.45
39		融点 (°C) : 196~197 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl とし)て 理論値 (%) C 74.34 H 7.26 N 2.94 実験値 (%) C 74.29 H 7.26 N 2.94
40		融点 (°C) : 203~204 (分解) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl とし)て 理論値 (%) C 71.58 H 7.31 N 2.63 実験値 (%) C 71.58 H 7.31 N 2.62
41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~1.40 (1H, s), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.95 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, s), 7.25 (2H, s) 分子式 : C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl
42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05~1.40 (1H, s), 3.45 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.95 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl

表 6 (続 8)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
43		融点 (°C) : 201~202 (分解) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl とし)て 理論値 (%) C 68.73 H 5.90 N 5.46 実験値 (%) C 68.70 H 5.90 N 5.45
44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~1.40 (1H, s), 3.48 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.95 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C ₂₁ H ₂₃ NO ₃
45		融点 (°C) : 225~226 (分解) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl とし)て 理論値 (%) C 68.73 H 5.90 N 5.46 実験値 (%) C 68.70 H 5.90 N 5.45
46		融点 (°C) : 168~170 (分解) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl とし)て 理論値 (%) C 74.37 H 7.26 N 2.94 実験値 (%) C 74.42 H 7.26 N 2.94
47		融点 (°C) : 120~122 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl とし)て 理論値 (%) C 71.58 H 7.31 N 2.63 実験値 (%) C 71.58 H 7.31 N 2.62

表 4 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
48		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40~2.10 (7H, m), 2.90 (2H, bd), 3.48 (2H, s), 3.60 (2H, bd), 3.82 (2H, s), 3.88 (2H, s), 4.20 (1H, bd), 6.42 (1H, bd), 6.40 (1H, bd), 7.23 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$																
49		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40~2.90 (7H, m), 2.85 (2H, bd), 2.50 (4H, s), 2.90 (2H, s), 2.84 (2H, s), 6.59 (1H, bd), 6.78 (2H, bd), 7.29 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$																
50		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44~2.04 (14H, m), 3.40 (2H, s), 3.81 (6H, s), 4.77 (3H, bd), 6.65 (1H, bd), 6.62 (1H, bd), 7.23 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$																
51		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.30 (3H, m), 2.90 (2H, bd), 2.57 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.71 (1H, bd), 6.84 (1H, bd), 7.20 (1H, s), 7.24 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$																
52		融点 (°C) : 149~150 元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>70.83</td><td>7.56</td><td>2.61</td></tr> <tr> <td>測定値 (%)</td><td>71.40</td><td>7.60</td><td>2.60</td></tr> <tr> <td>% 差 (%)</td><td>0.77</td><td>0.04</td><td>0.01</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	70.83	7.56	2.61	測定値 (%)	71.40	7.60	2.60	% 差 (%)	0.77	0.04	0.01
	C	H	N															
理論値 (%)	70.83	7.56	2.61															
測定値 (%)	71.40	7.60	2.60															
% 差 (%)	0.77	0.04	0.01															

表 5 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
53		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80~2.02 (12H, m), 2.80 (2H, bd), 3.43 (2H, s), 4.60 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.30 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$																
54		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.10 (7H, m), 2.83 (2H, s), 2.88 (2H, bd), 3.48 (2H, s), 3.79~4.07 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.10~8.00 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$																
55		融点 (°C) : 178~179 元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 2\text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>63.86</td><td>7.14</td><td>4.00</td></tr> <tr> <td>測定値 (%)</td><td>62.19</td><td>7.40</td><td>3.98</td></tr> <tr> <td>% 差 (%)</td><td>2.67</td><td>0.26</td><td>0.02</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	63.86	7.14	4.00	測定値 (%)	62.19	7.40	3.98	% 差 (%)	2.67	0.26	0.02
	C	H	N															
理論値 (%)	63.86	7.14	4.00															
測定値 (%)	62.19	7.40	3.98															
% 差 (%)	2.67	0.26	0.02															
56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05~2.15 (9H, m), 3.85 (2H, bd), 3.02 (2H, s), 3.25 (1H, bd), 3.47 (2H, s), 4.10~4.45 (1H, m), 7.21 (2H, s), 7.62 (2H, bd), 8.10 (2H, bd) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4$																
57		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.10 (7H, m), 2.25 (2H, bd), 2.85 (2H, bd), 3.43 (2H, s), 3.50~3.70 (2H, m), 7.10 (2H, s), 7.58 (2H, bd), 8.07 (2H, bd) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 2\text{HCl}$																

表 5 (続 表)

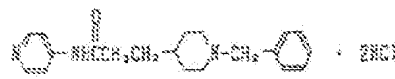
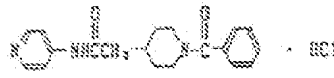
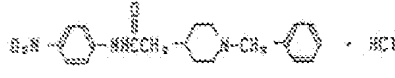
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
58	 $\cdot 2\text{HCl}$	融点 (°C) : 240~246.7 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>66.75</td><td>7.28</td><td>11.68</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>66.40</td><td>7.42</td><td>11.47</td></tr><tr><td>%H₂O (%)</td><td>66.25</td><td>7.01</td><td>11.69</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	66.75	7.28	11.68	実験値 (%)	66.40	7.42	11.47	%H ₂ O (%)	66.25	7.01	11.69
	C	H	N															
理論値 (%)	66.75	7.28	11.68															
実験値 (%)	66.40	7.42	11.47															
%H ₂ O (%)	66.25	7.01	11.69															
59	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88~2.21 (CH ₂ , m), 2.93 (2H, d), 3.34 (1H, m), 4.33 (1H, s), 7.20~7.58 (CH, s), 8.34 (2H, d) 分子式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$																
60	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12~2.22 (7H, m), 2.34 (2H, d), 2.74~3.01 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.29 (CH, s), 7.71 (2H, s), 8.26 (2H, s) 分子式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$																

表 6

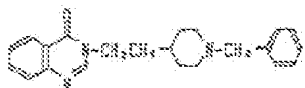
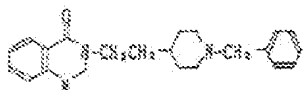
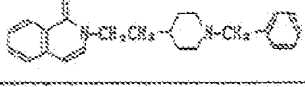
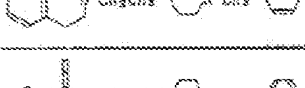

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
61	 $\cdot 2\text{HCl}$	融点 (°C) : 135~140 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.86</td> <td>6.47</td> <td>10.60</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>62.22</td> <td>6.63</td> <td>10.14</td> </tr> <tr> <td>%H₂O (%)</td> <td>63.08</td> <td>6.76</td> <td>9.94</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.86	6.47	10.60	実験値 (%)	62.22	6.63	10.14	%H ₂ O (%)	63.08	6.76	9.94
	C	H	N															
理論値 (%)	62.86	6.47	10.60															
実験値 (%)	62.22	6.63	10.14															
%H ₂ O (%)	63.08	6.76	9.94															
62	 $\cdot 2\text{HCl}$	融点 (°C) : 80~82 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>62.86</td> <td>6.47</td> <td>10.60</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>63.14</td> <td>7.10</td> <td>9.93</td> </tr> <tr> <td>%H₂O (%)</td> <td>63.00</td> <td>7.08</td> <td>9.94</td> </tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.86	6.47	10.60	実験値 (%)	63.14	7.10	9.93	%H ₂ O (%)	63.00	7.08	9.94
	C	H	N															
理論値 (%)	62.86	6.47	10.60															
実験値 (%)	63.14	7.10	9.93															
%H ₂ O (%)	63.00	7.08	9.94															
63	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.2 (7H, m), 2.7~3.1 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.02 (2H, d), 6.55 (1H, m), 6.6~7.0 (3H, s), 8.47 (1H, s) 分子式 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$																
64	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.2 (7H, m), 2.7~3.1 (2H, m), 3.4~3.7 (2H, s), 7.0~7.5 (3H, s), 8.58 (1H, s) 分子式 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$																
65	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.24 (7H, m), 2.97 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.18~5.70 (4H, m), 7.27 (CH, s), 7.38~8.12 (4H, s) 分子式 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$																

表 8 (続 命)

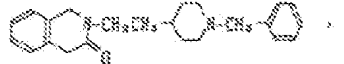
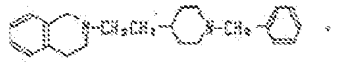
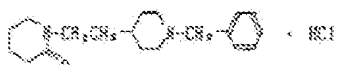
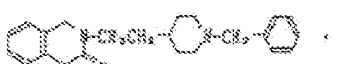
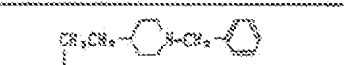
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
66	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10~2.20(3H, s), 2.93(2H, br), 3.46~3.85 (2H, m), 4.43(2H, s), 7.00~7.50(4H, s), 7.87 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
67	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10~2.20(3H, s), 2.22~2.97(2H, m), 3.46(2H, s), 3.55(2H, s), 6.90~7.20(4H, s), 7.20(2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$
68	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10~2.10(3H, m), 2.16~2.50(2H, m), 2.87 (2H, s), 3.00~3.43(4H, m), 3.46(2H, s), 7.27 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
69	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10~2.10(3H, m), 2.16~2.50(2H, m), 2.87(2H, s), 3.00~3.43(4H, m), 3.46(2H, s), 4.40(2H, s), 7.00~7.38(4H, s), 7.20(2H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
70	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20~2.54(2H, m), 3.44(2H, s), 7.14~7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 8 (続 命)

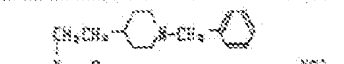
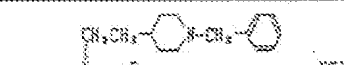
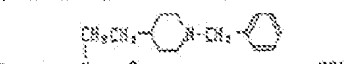
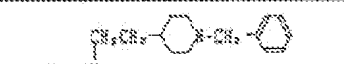
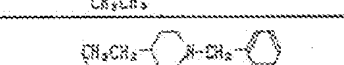
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
71	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10~2.20(3H, s), 2.96(2H, br), 3.56(2H, s), 7.00~7.45(4H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
72	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24~2.50(2H, m), 2.18(2H, s), 2.54~2.88 (4H, m), 3.46(2H, s), 3.70(2H, s), 6.94~7.10 (2H, m), 7.00(2H, s), 7.20(2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
73	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24~2.20(1H, m), 2.54(2H, s), 2.86(2H, s), 3.46(2H, s), 3.75(2H, s), 6.90~7.00(2H, m), 7.00(1H, s), 7.21(2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
74	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10~2.02(1H, m), 2.94(2H, s), 5.00(2H, s), 4.94(4H, s), 7.00~7.30(4H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
75	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32~2.46(1H, m), 2.84~2.90(2H, m), 3.50 (2H, s), 4.00(2H, s), 6.72~6.84(2H, m), 7.00~ 7.44(4H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 5 (続 ぎ)

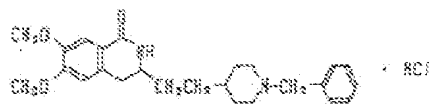
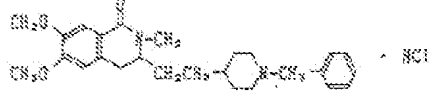
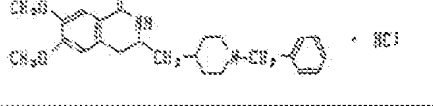
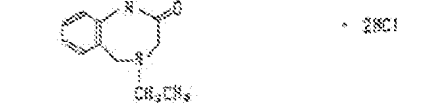
実施例	構 造 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)
76		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.10 (1H, m), 2.80~3.00 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.55~3.85 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.20 (2H, s), 7.45 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
77		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.10 (1H, m), 2.80~3.00 (4H, m), 3.01 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.55~3.85 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
78		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.10 (1H, m), 2.80~3.00 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.55~3.85 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
79		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.10 (1H, m), 2.61 (2H, s), 2.80 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.3 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.07~7.15 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$

表 7

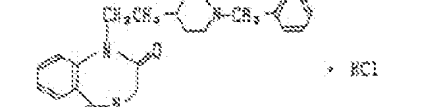
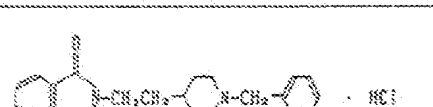
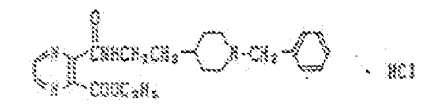
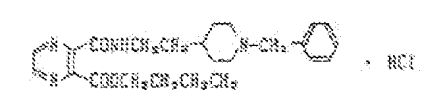
実施例	構 造 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)
80		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (7.8-1.0) 1.01~2.45 (1H, m), 2.75~3.00 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.55~3.85 (1H, m), 3.90~3.95 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
81		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12~2.12 (1H, m), 2.75~3.00 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.08~7.12 (2H, s)
82		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02~2.10 (1H, m), 1.42 (2H, s), 2.75~3.00 (2H, m), 3.52~3.82 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.95 (3H, s), 7.12~7.40 (2H, s), 7.48~7.72 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.73 (1H, s)
83		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (2H, s), 1.04~2.10 (1H, m), 4.68~4.90 (2H, s), 4.95~4.98 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.46~7.72 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.71 (1H, s)

表 7 (續 6)

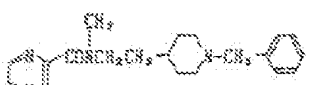
実施例	化 学 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
84	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92~2.08 (2H, s), 2.20~2.42 (2H, s), 2.56~2.81 (2H, s), 2.82~3.04 (2H, s), 3.10~3.32 (2H, s), 3.40~3.62 (2H, s), 3.70~3.92 (2H, s), 3.98~4.20 (2H, s), 4.28~4.50 (2H, s), 4.58~4.80 (2H, s), 4.88~5.10 (2H, s), 5.18~5.40 (2H, s), 5.48~5.70 (2H, s), 5.78~6.00 (2H, s), 6.08~6.30 (2H, s), 6.38~6.60 (2H, s), 6.68~6.90 (2H, s), 6.98~7.20 (2H, s), 7.28~7.50 (2H, s), 7.58~7.80 (2H, s), 7.88~8.10 (2H, s), 8.18~8.40 (2H, s), 8.48~8.70 (2H, s), 8.78~9.00 (2H, s), 9.08~9.30 (2H, s), 9.38~9.60 (2H, s), 9.68~9.90 (2H, s), 9.98~10.20 (2H, s), 10.28~10.50 (2H, s), 10.58~10.80 (2H, s), 10.88~11.10 (2H, s), 11.18~11.40 (2H, s), 11.48~11.70 (2H, s), 11.78~12.00 (2H, s), 12.08~12.30 (2H, s), 12.38~12.60 (2H, s), 12.68~12.90 (2H, s), 12.98~13.20 (2H, s), 13.28~13.50 (2H, s), 13.58~13.80 (2H, s), 13.88~14.10 (2H, s), 14.18~14.40 (2H, s), 14.48~14.70 (2H, s), 14.78~15.00 (2H, s), 15.08~15.30 (2H, s), 15.38~15.60 (2H, s), 15.68~15.90 (2H, s), 15.98~16.20 (2H, s), 16.28~16.50 (2H, s), 16.58~16.80 (2H, s), 16.88~17.10 (2H, s), 17.18~17.40 (2H, s), 17.48~17.70 (2H, s), 17.78~18.00 (2H, s), 18.08~18.30 (2H, s), 18.38~18.60 (2H, s), 18.68~18.90 (2H, s), 18.98~19.20 (2H, s), 19.28~19.50 (2H, s), 19.58~19.80 (2H, s), 19.88~20.10 (2H, s), 20.18~20.40 (2H, s), 20.48~20.70 (2H, s), 20.78~21.00 (2H, s), 21.08~21.30 (2H, s), 21.38~21.60 (2H, s), 21.68~21.90 (2H, s), 21.98~22.20 (2H, s), 22.28~22.50 (2H, s), 22.58~22.80 (2H, s), 22.88~23.10 (2H, s), 23.18~23.40 (2H, s), 23.48~23.70 (2H, s), 23.78~24.00 (2H, s), 24.08~24.30 (2H, s), 24.38~24.60 (2H, s), 24.68~24.90 (2H, s), 24.98~25.20 (2H, s), 25.28~25.50 (2H, s), 25.58~25.80 (2H, s), 25.88~26.10 (2H, s), 26.18~26.40 (2H, s), 26.48~26.70 (2H, s), 26.78~27.00 (2H, s), 27.08~27.30 (2H, s), 27.38~27.60 (2H, s), 27.68~27.90 (2H, s), 27.98~28.20 (2H, s), 28.28~28.50 (2H, s), 28.58~28.80 (2H, s), 28.88~29.10 (2H, s), 29.18~29.40 (2H, s), 29.48~29.70 (2H, s), 29.78~30.00 (2H, s), 30.08~30.30 (2H, s), 30.38~30.60 (2H, s), 30.68~30.90 (2H, s), 30.98~31.20 (2H, s), 31.28~31.50 (2H, s), 31.58~31.80 (2H, s), 31.88~32.10 (2H, s), 32.18~32.40 (2H, s), 32.48~32.70 (2H, s), 32.78~33.00 (2H, s), 33.08~33.30 (2H, s), 33.38~33.60 (2H, s), 33.68~33.90 (2H, s), 33.98~34.20 (2H, s), 34.28~34.50 (2H, s), 34.58~34.80 (2H, s), 34.88~35.10 (2H, s), 35.18~35.40 (2H, s), 35.48~35.70 (2H, s), 35.78~36.00 (2H, s), 36.08~36.30 (2H, s), 36.38~36.60 (2H, s), 36.68~36.90 (2H, s), 36.98~37.20 (2H, s), 37.28~37.50 (2H, s), 37.58~37.80 (2H, s), 37.88~38.10 (2H, s), 38.18~38.40 (2H, s), 38.48~38.70 (2H, s), 38.78~39.00 (2H, s), 39.08~39.30 (2H, s), 39.38~39.60 (2H, s), 39.68~39.90 (2H, s), 39.98~40.20 (2H, s), 40.28~40.50 (2H, s), 40.58~40.80 (2H, s), 40.88~41.10 (2H, s), 41.18~41.40 (2H, s), 41.48~41.70 (2H, s), 41.78~42.00 (2H, s), 42.08~42.30 (2H, s), 42.38~42.60 (2H, s), 42.68~42.90 (2H, s), 42.98~43.20 (2H, s), 43.28~43.50 (2H, s), 43.58~43.80 (2H, s), 43.88~44.10 (2H, s), 44.18~44.40 (2H, s), 44.48~44.70 (2H, s), 44.78~45.00 (2H, s), 45.08~45.30 (2H, s), 45.38~45.60 (2H, s), 45.68~45.90 (2H, s), 45.98~46.20 (2H, s), 46.28~46.50 (2H, s), 46.58~46.80 (2H, s), 46.88~47.10 (2H, s), 47.18~47.40 (2H, s), 47.48~47.70 (2H, s), 47.78~48.00 (2H, s), 48.08~48.30 (2H, s), 48.38~48.60 (2H, s), 48.68~48.90 (2H, s), 48.98~49.20 (2H, s), 49.28~49.50 (2H, s), 49.58~49.80 (2H, s), 49.88~50.10 (2H, s), 50.18~50.40 (2H, s), 50.48~50.70 (2H, s), 50.78~51.00 (2H, s), 51.08~51.30 (2H, s), 51.38~51.60 (2H, s), 51.68~51.90 (2H, s), 51.98~52.20 (2H, s), 52.28~52.50 (2H, s), 52.58~52.80 (2H, s), 52.88~53.10 (2H, s), 53.18~53.40 (2H, s), 53.48~53.70 (2H, s), 53.78~54.00 (2H, s), 54.08~54.30 (2H, s), 54.38~54.60 (2H, s), 54.68~54.90 (2H, s), 54.98~55.20 (2H, s), 55.28~55.50 (2H, s), 55.58~55.80 (2H, s), 55.88~56.10 (2H, s), 56.18~56.40 (2H, s), 56.48~56.70 (2H, s), 56.78~57.00 (2H, s), 57.08~57.30 (2H, s), 57.38~57.60 (2H, s), 57.68~57.90 (2H, s), 57.98~58.20 (2H, s), 58.28~58.50 (2H, s), 58.58~58.80 (2H, s), 58.88~59.10 (2H, s), 59.18~59.40 (2H, s), 59.48~59.70 (2H, s), 59.78~60.00 (2H, s), 60.08~60.30 (2H, s), 60.38~60.60 (2H, s), 60.68~60.90 (2H, s), 60.98~61.20 (2H, s), 61.28~61.50 (2H, s), 61.58~61.80 (2H, s), 61.88~62.10 (2H, s), 62.18~62.40 (2H, s), 62.48~62.70 (2H, s), 62.78~63.00 (2H, s), 63.08~63.30 (2H, s), 63.38~63.60 (2H, s), 63.68~63.90 (2H, s), 63.98~64.20 (2H, s), 64.28~64.50 (2H, s), 64.58~64.80 (2H, s), 64.88~65.10 (2H, s), 65.18~65.40 (2H, s), 65.48~65.70 (2H, s), 65.78~66.00 (2H, s), 66.08~66.30 (2H, s), 66.38~66.60 (2H, s), 66.68~66.90 (2H, s), 66.98~67.20 (2H, s), 67.28~67.50 (2H, s), 67.58~67.80 (2H, s), 67.88~68.10 (2H, s), 68.18~68.40 (2H, s), 68.48~68.70 (2H, s), 68.78~69.00 (2H, s), 69.08~69.30 (2H, s), 69.38~69.60 (2H, s), 69.68~69.90 (2H, s), 69.98~70.20 (2H, s), 70.28~70.50 (2H, s), 70.58~70.80 (2H, s), 70.88~71.10 (2H, s), 71.18~71.40 (2H, s), 71.48~71.70 (2H, s), 71.78~72.00 (2H, s), 72.08~72.30 (2H, s), 72.38~72.60 (2H, s), 72.68~72.90 (2H, s), 72.98~73.20 (2H, s), 73.28~73.50 (2H, s), 73.58~73.80 (2H, s), 73.88~74.10 (2H, s), 74.18~74.40 (2H, s), 74.48~74.70 (2H, s), 74.78~75.00 (2H, s), 75.08~75.30 (2H, s), 75.38~75.60 (2H, s), 75.68~75.90 (2H, s), 75.98~76.20 (2H, s), 76.28~76.50 (2H, s), 76.58~76.80 (2H, s), 76.88~77.10 (2H, s), 77.18~77.40 (2H, s), 77.48~77.70 (2H, s), 77.78~78.00 (2H, s), 78.08~78.30 (2H, s), 78.38~78.60 (2H, s), 78.68~78.90 (2H, s), 78.98~79.20 (2H, s), 79.28~79.50 (2H, s), 79.58~79.80 (2H, s), 79.88~80.10 (2H, s), 80.18~80.40 (2H, s), 80.48~80.70 (2H, s), 80.78~81.00 (2H, s), 81.08~81.30 (2H, s), 81.38~81.60 (2H, s), 81.68~81.90 (2H, s), 81.98~82.20 (2H, s), 82.28~82.50 (2H, s), 82.58~82.80 (2H, s), 82.88~83.10 (2H, s), 83.18~83.40 (2H, s), 83.48~83.70 (2H, s), 83.78~84.00 (2H, s), 84.08~84.30 (2H, s), 84.38~84.60 (2H, s), 84.68~84.90 (2H, s), 84.98~85.20 (2H, s), 85.28~85.50 (2H, s), 85.58~85.80 (2H, s), 85.88~86.10 (2H, s), 86.18~86.40 (2H, s), 86.48~86.70 (2H, s), 86.78~87.00 (2H, s), 87.08~87.30 (2H, s), 87.38~87.60 (2H, s), 87.68~87.90 (2H, s), 87.98~88.20 (2H, s), 88.28~88.50 (2H, s), 88.58~88.80 (2H, s), 88.88~89.10 (2H, s), 89.18~89.40 (2H, s), 89.48~89.70 (2H, s), 89.78~90.00 (2H, s), 90.08~90.30 (2H, s), 90.38~90.60 (2H, s), 90.68~90.90 (2H, s), 90.98~91.20 (2H, s), 91.28~91.50 (2H, s), 91.58~91.80 (2H, s), 91.88~92.10 (2H, s), 92.18~92.40 (2H, s), 92.48~92.70 (2H, s), 92.78~93.00 (2H, s), 93.08~93.30 (2H, s), 93.38~93.60 (2H, s), 93.68~93.90 (2H, s), 93.98~94.20 (2H, s), 94.28~94.50 (2H, s), 94.58~94.80 (2H, s), 94.88~95.10 (2H, s), 95.18~95.40 (2H, s), 95.48~95.70 (2H, s), 95.78~96.00 (2H, s), 96.08~96.30 (2H, s), 96.38~96.60 (2H, s), 96.68~96.90 (2H, s), 96.98~97.20 (2H, s), 97.28~97.50 (2H, s), 97.58~97.80 (2H, s), 97.88~98.10 (2H, s), 98.18~98.40 (2H, s), 98.48~98.70 (2H, s), 98.78~99.00 (2H, s), 99.08~99.30 (2H, s), 99.38~99.60 (2H, s), 99.68~99.90 (2H, s), 100.08~100.30 (2H, s), 100.38~100.60 (2H, s), 100.68~100.90 (2H, s), 100.98~101.20 (2H, s), 101.28~101.50 (2H, s), 101.58~101.80 (2H, s), 101.88~102.10 (2H, s), 102.18~102.40 (2H, s), 102.48~102.70 (2H, s), 102.78~103.00 (2H, s), 103.08~103.30 (2H, s), 103.38~103.60 (2H, s), 103.68~103.90 (2H, s), 103.98~104.20 (2H, s), 104.28~104.50 (2H, s), 104.58~104.80 (2H, s), 104.88~105.10 (2H, s), 105.18~105.40 (2H, s), 105.48~105.70 (2H, s), 105.78~106.00 (2H, s), 106.08~106.30 (2H, s), 106.38~106.60 (2H, s), 106.68~106.90 (2H, s), 106.98~107.20 (2H, s), 107.28~107.50 (2H, s), 107.58~107.80 (2H, s), 107.88~108.10 (2H, s), 108.18~108.40 (2H, s), 108.48~108.70 (2H, s), 108.78~109.00 (2H, s), 109.08~109.30 (2H, s), 109.38~109.60 (2H, s), 109.68~109.90 (2H, s), 109.98~110.20 (2H, s), 110.28~110.50 (2H, s), 110.58~110.80 (2H, s), 110.88~111.10 (2H, s), 111.18~111.40 (2H, s), 111.48~111.70 (2H, s), 111.78~112.00 (2H, s), 112.08~112.30 (2H, s), 112.38~112.60 (2H, s), 112.68~112.90 (2H, s), 112.98~113.20 (2H, s), 113.28~113.50 (2H, s), 113.58~113.80 (2H, s), 113.88~114.10 (2H, s), 114.18~114.40 (2H, s), 114.48~114.70 (2H, s), 114.78~115.00 (2H, s), 115.08~115.30 (2H, s), 115.38~115.60 (2H, s), 115.68~115.90 (2H, s), 115.98~116.20 (2H, s), 116.28~116.50 (2H, s), 116.58~116.80 (2H, s), 116.88~117.10 (2H, s), 117.18~117.40 (2H, s), 117.48~117.70 (2H, s), 117.78~118.00 (2H, s), 118.08~118.30 (2H, s), 118.38~118.60 (2H, s), 118.68~118.90 (2H, s), 118.98~119.20 (2H, s), 119.28~119.50 (2H, s), 119.58~119.80 (2H, s), 119.88~120.10 (2H, s), 120.18~120.40 (2H, s), 120.48~120.70 (2H, s), 120.78~121.00 (2H, s), 121.08~121.30 (2H, s), 121.38~121.60 (2H, s), 121.68~121.90 (2H, s), 121.98~122.20 (2H, s), 122.28~122.50 (2H, s), 122.58~122.80 (2H, s), 122.88~123.10 (2H, s), 123.18~123.40 (2H, s), 123.48~123.70 (2H, s), 123.78~124.00 (2H, s), 124.08~124.30 (2H, s), 124.38~124.60 (2H, s), 124.68~124.90 (2H, s), 124.98~125.20 (2H, s), 125.28~125.50 (2H, s), 125.58~125.80 (2H, s), 125.88~126.10 (2H, s), 126.18~126.40 (2H, s), 126.48~126.70 (2H, s), 126.78~127.00 (2H, s), 127.08~127.30 (2H, s), 127.38~127.60 (2H, s), 127.68~127.90 (2H, s), 127.98~128.20 (2H, s), 128.28~128.50 (2H, s), 128.58~128.80 (2H, s), 128.88~129.10 (2H, s), 129.18~129.40 (2H, s), 129.48~129.70 (2H, s), 129.78~130.00 (2H, s), 130.08~130.30 (2H, s), 130.38~130.60 (2H, s), 130.68~130.90 (2H, s), 130.98~131.20 (2H, s), 131.28~131.50 (2H, s), 131.58~131.80 (2H, s), 131.88~132.10 (2H, s), 132.18~132.40 (2H, s), 132.48~132.70 (2H, s), 132.78~133.00 (2H, s), 133.08~133.30 (2H, s), 133.38~133.60 (2H, s), 133.68~133.90 (2H, s), 133.98~134.20 (2H, s), 134.28~134.50 (2H, s), 134.58~134.80 (2H, s), 134.88~135.10 (2H, s), 135.18~135.40 (2H, s), 135.48~135.70 (2H, s), 135.78~136.00 (2H, s), 136.08~136.30 (2H, s), 136.38~136.60 (2H, s), 136.68~136.90 (2H, s), 136.98~137.20 (2H, s), 137.28~137.50 (2H, s), 137.58~137.80 (2H, s), 137.88~138.10 (2H, s), 138.18~138.40 (2H, s), 138.48~138.70 (2H, s), 138.78~139.00 (2H, s), 139.08~139.30 (2H, s), 139.38~139.60 (2H, s), 139.68~139.90 (2H, s), 139.98~140.20 (2H, s), 140.28~140.50 (2H, s), 140.58~140.80 (2H, s), 140.88~141.10 (2H, s), 141.18~141.40 (2H, s), 141.48~141.70 (2H, s), 141.78~142.00 (2H, s), 142.08~142.30 (2H, s), 142.38~142.60 (2H, s), 142.68~142.90 (2H, s), 142.98~143.20 (2H, s), 143.28~143.50 (2H, s), 143.58~143.80 (2H, s), 143.88~144.10 (2H, s), 144.18~144.40 (2H, s), 144.48~144.70 (2H, s), 144.78~145.00 (2H, s), 145.08~145.30 (2H, s), 145.38~145.60 (2H, s), 145.68~145.90 (2H, s), 145.98~146.20 (2H, s), 146.28~146.50 (2H, s), 146.58~146.80 (2H, s), 146.88~147.10 (2H, s), 147.18~147.40 (2H, s), 147.48~147.70 (2H, s), 147.78~148.00 (2H, s), 148.08~148.30 (2H, s), 148.38~148.60 (2H, s), 148.68~148.90 (2H, s), 148.98~149.20 (2H, s), 149.28~149.50 (2H, s), 149.58~149.80 (2H, s), 149.88~150.10 (2H, s), 150.18~150.40 (2H, s), 150.48~150.70 (2H, s), 150.78~151.00 (2H, s), 151.08~151.30 (2H, s), 151.38~151.60 (2H, s), 151.68~151.90 (2H, s), 151.98~152.20 (2H, s), 152.28~152.50 (2H, s), 152.58~152.80 (2H, s), 152.88~153.10 (2H, s), 153.18~153.40 (2H, s), 153.48~153.70 (2H, s), 153.78~154.00 (2H, s), 154.08~154.30 (2H, s), 154.38~154.60 (2H, s), 154.68~154.90 (2H, s), 154.98~155.20 (2H, s), 155.28~155.50 (2H, s), 155.58~155.80 (2H, s), 155.88~156.10 (2H, s), 156.18~156.40 (2H, s), 156.48~156.70 (2H, s), 156.78~157.00 (2H, s), 157.08~157.30 (2H, s), 157.38~157.60 (2H, s), 157.68~157.90 (2H, s), 157.98~158.20 (2H, s), 158.28~158.50 (2H, s), 158.58~158.80 (2H, s), 158.88~159.10 (2H, s), 159.18~159.40 (2H, s), 159.48~159.70 (2H, s), 159.78~160.00 (2H, s), 160.08~160.30 (2H, s), 160.38~160.60 (2H, s), 160.68~160.90 (2H, s), 160.98~161.20 (2H, s), 161.28~161.50 (2H, s), 161.58~161.80 (2H, s), 161.88~162.10 (2H, s), 162.18~162.40 (2H, s), 162.48~162.70 (2H, s), 162.78~163.00 (2H, s), 163.08~163.30 (2H, s), 163.38~163.60 (2H, s), 163.68~163.90 (2H, s), 163.98~164.20 (2H, s), 164.28~164.50 (2H, s), 164.58~164.80 (2H, s), 164.88~165.10 (2H, s), 165.18~165.40 (2H, s), 165.48~165.70 (2H, s), 165.78~166.00 (2H, s), 166.08~166.30 (2H, s), 166.38~166.60 (2H, s), 166.68~166.90 (2H, s), 166.98~167.20 (2H, s), 167.28~167.50 (2H, s), 167.58~167.80 (2H, s), 167.88~168.10 (2H, s), 168.18~168.40 (2H, s), 168.48~168.70 (2H, s), 168.78~169.00 (2H, s), 169.08~169.30 (2H, s), 169.38~169.60 (2H, s), 169.68~169.90 (2H, s), 169.98~170.20 (2H, s), 170.28~170.50 (2H, s), 170.58~170.80 (2H, s), 170.88~171.10 (2H, s), 171.18~171.40 (2H, s), 171.48~171.70 (2H, s), 171.78~172.00 (2H, s), 172.08~172.30 (2H, s), 172.38~172.60 (2H, s), 172.68~172.90 (2H, s), 172.98~173.20 (2H, s), 173.28~173.50 (2H, s), 173.58~173.80 (2H, s), 173.88~174.10 (2H, s), 174.18~174.40 (2H, s), 174.48~174.70 (2H, s), 174.78~175.00 (2H, s), 175.08~175.30 (2H, s), 175.38~175.60 (2H, s), 175.68~175.90 (2H, s), 175.98~176.20 (2H, s), 176.28~176.50 (2H, s), 176.58~176.80 (2H, s), 176.88~177.10 (2H, s), 177.18~177.40 (2H, s), 177.48~177.70 (2H, s), 177.78~178.00 (2H, s), 178.08~178.30 (2H, s), 178.38~178.60 (2H, s), 178.68~178.90 (2H, s), 178.98~179.20 (2H, s), 179.28~179.50 (2H, s), 179.58~179.80 (2H, s), 179.88~180.10 (2H, s), 180.18~180.40 (2H, s), 180.48~180.70 (2H, s), 180.78~181.00 (2H, s), 181.08~181.30 (2H, s), 181.38~181.60 (2H, s), 181.68~181.90 (2H, s), 181.98~182.20 (2H, s), 182.28~182.50 (2H, s), 182.58~182.80 (2H, s), 182.88~183.10 (2H, s), 183.18~183.40 (2H, s), 183.48~183.70 (2H, s), 183.78~184.00 (2H, s), 184.08~184.30 (2H, s), 184.38~184.60 (2H, s), 184.68~184.90 (2H, s), 184.98~185.20 (2H, s), 185.28~185.50 (2H, s), 185.58~185.80 (2H, s), 185.88~186.10 (2H, s), 186.18~186.40 (2H, s), 186.48~186.70 (2H, s), 186.78~187.00 (2H, s), 187.08~187.30 (2H, s), 187.38~187.60 (2H, s), 187.68~187.90 (2H, s), 187.98~188.20 (2H, s), 188.28~188.50 (2H, s), 188.58~188.80 (2H, s), 188.88~189.10 (2H, s), 189.18~189.40 (2H, s), 189.48~189.70 (2H, s), 189.78~190.00 (2H, s), 190.08~190.30 (2H, s), 190.38~190.60 (2H, s), 190.68~190.90 (2H, s), 190.98~191.20 (2H, s), 191.28~191.50 (2H, s), 191.58~191.80 (2H, s), 191.88~192.10 (2H, s), 192.18~192.40 (2H, s), 192.48~192.70 (2H, s), 192.78~193.00 (2H, s), 193.08~1

表 7 (続 き)

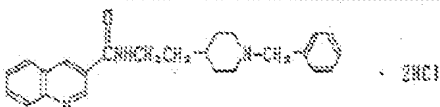
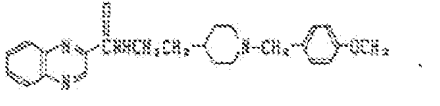
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
94		融点 (℃) : 197.9 ~ 198.9 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O · 2HCl) として <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.57</td><td>6.65</td><td>9.41</td></tr><tr><td></td><td>64.76</td><td>6.66</td><td>9.43</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	64.57	6.65	9.41		64.76	6.66	9.43				
理論値 (%)	C	H	N															
実測値 (%)	64.57	6.65	9.41															
	64.76	6.66	9.43															
95		融点 (℃) : 174 ~ 175.5 元素分析値 (C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O · HCl) として <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>65.37</td><td>6.63</td><td>12.71</td></tr><tr><td></td><td>64.98</td><td>6.63</td><td>12.66</td></tr><tr><td>計算値 (%)</td><td>64.97</td><td>6.66</td><td>12.63</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	65.37	6.63	12.71		64.98	6.63	12.66	計算値 (%)	64.97	6.66	12.63
理論値 (%)	C	H	N															
実測値 (%)	65.37	6.63	12.71															
	64.98	6.63	12.66															
計算値 (%)	64.97	6.66	12.63															

表 8

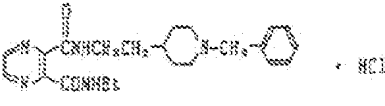
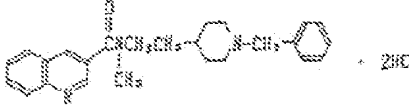
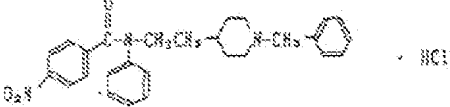
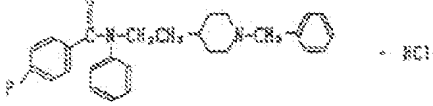
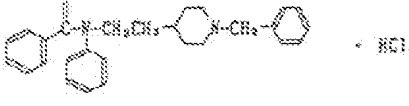
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
96		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.86 ~ 2.24 (3H, m), 1.25 (3H, s), 2.80 ~ 3.63 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.12 ~ 3.15 (3H, m), 7.26 (2H, s), 8.44 (2H, s)
97		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00 ~ 2.08 (3H, m), 2.79 (2H, m), 3.04 (3H, bd), 3.40 (2H, bd), 3.17 (5H, s), 3.40 ~ 3.61 (2H, m), 7.66 ~ 7.82 (2H, m), 7.99 ~ 8.11 (2H, m), 7.82 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O · 2HCl
98		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1 ~ 2.1 (3H, m), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.55 (2H, s), 5.9 ~ 7.6 (12H, m), 8.05 (2H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O · HCl
99		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1 ~ 2.1 (3H, m), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.6 ~ 4.0 (2H, m), 6.4 ~ 7.4 (12H, m) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O · HCl
100		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1 ~ 2.2 (3H, m), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.59 (2H, m), 6.5 ~ 7.4 (15H, m) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O · HCl

表 8 (續)

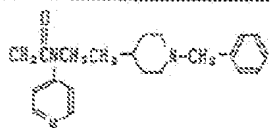
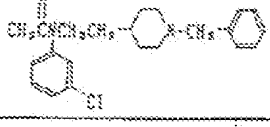
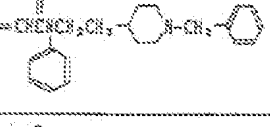
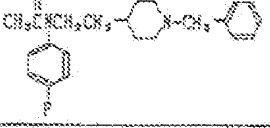
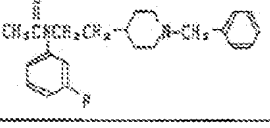
實施例	構 造 式	物 理 化 學 指 數 (融點、元素分析值、NMR など)
111		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24~1.81(2H, m), 2.8(2H, s), 2.82~2.98(2H, m), 3.34(2H, s), 3.59(2H, m), 7.18(2H, dd), 7.38(2H, m), 8.70(2H, dd) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$
112	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.83(2H, m), 1.8~2.2(2H, m), 2.6~3.0(2H, m), 3.43(2H, s), 3.86(2H, m), 6.8~7.4(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OCl} \cdot \text{HCl}$
113	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18~2.06(2H, m), 2.83(2H, s), 3.41(2H, s), 3.78(2H, m), 5.42(1H, dd), 5.90(1H, dd), 6.20(1H, dd), 6.98~7.40(1H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$
114	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11~2.03(2H, m), 2.83(2H, s), 3.44(2H, s), 3.64(2H, m), 7.00(2H, s), 7.35(2H, s), 7.22(2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$
115	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11~1.95(2H, m), 2.84(2H, s), 3.45(2H, s), 3.67(2H, m), 6.71~7.07(2H, m), 7.23(2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 9 (續)

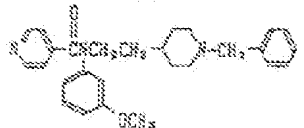
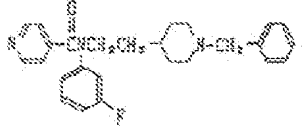
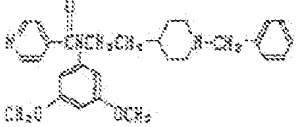
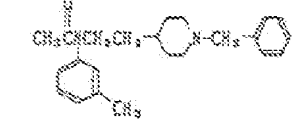
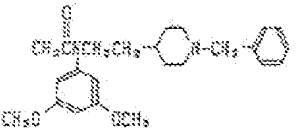
實施例	構 造 式	物 理 化 學 指 數 (融點、元素分析值、NMR など)
116	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~2.1(2H, m), 2.6~3.0(2H, m), 3.43(2H, s), 3.85(2H, m), 6.4~6.7(2H, m), 6.9~7.3(2H, m), 7.34(2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
117	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~2.1(2H, m), 2.6~3.0(2H, m), 3.41(2H, s), 3.84(2H, m), 6.6~7.2(2H, m), 7.22(2H, s), 8.27(2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$
118	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~2.1(2H, m), 2.6~3.0(2H, m), 3.43(2H, s), 3.57(2H, s), 3.83(2H, m), 6.0~6.2(2H, m), 7.0~7.4(2H, m), 8.35(2H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$
119	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.77(2H, s), 1.0~2.1(2H, m), 2.92(2H, s), 2.6~2.9(2H, m), 3.40(2H, s), 3.83(2H, m), 6.7~7.3(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
120	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.81(2H, s), 1.1~2.2(2H, m), 2.6~3.0(2H, m), 3.42(2H, s), 3.60(2H, m), 3.75(2H, s), 6.20(2H, s), 6.36(1H, m), 7.38(2H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 表)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
131		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.02~2.06 (9H, m), 2.71~2.57 (2H, m), 2.15~2.54 (2H, m), 7.10~7.53 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
132		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.1~2.1 (7H, m), 2.6~3.05 (2H, m), 3.05~3.15 (2H, m), 3.45 (2H, m), 5.1 (1H, s), 7.1~7.5 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
133		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.00~2.08 (20H, m), 7.22 (5H, br), 7.37 (5H, s) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
134		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.30~2.24 (2H, m), 2.85 (2H, br), 3.32~3.53 (4H, m), 6.03~6.28 (2H, m), 7.20~7.62 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
135		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.1~2.1 (9H, m), 2.3~2.4 (2H, m), 2.50 (2H, s), 7.30 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: (7.9~8.1) 1.20~2.15 (9H, m), 2.64~2.8 (2H, br), 3.45 (2H, s), 3.35~3.55 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.65 (1H, br), 6.50~6.55 (2H, s), 7.15~7.40 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl

表 9 (続 表)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
137		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: (7.9~8.1) 1.12~2.16 (9H, m), 2.75~2.8 (2H, br), 3.45 (2H, s), 3.32~3.50 (2H, m), 3.82 (2H, s), 5.12~7.40 (8H, m), 8.28 (1H, br), 16.0 (1H, s) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
138		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.1~3.4 (2H, m), 3.45 (2H, s), 4.50 (1H, s), 5.9~7.4 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
139		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.1~3.6 (2H, m), 3.45 (2H, s), 5.0 (1H, s), 7.30 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
140		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.3~3.4 (2H, m), 3.45 (2H, s), 5.0 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.1~7.4 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl
141		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: (7.9~8.1) 1.1~2.2 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, br), 3.45 (2H, s), 3.35~3.6 (2H, m), 3.50 (2H, s), 5.9~6.35 (10H, m) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · HCl

表 9 (続 き)

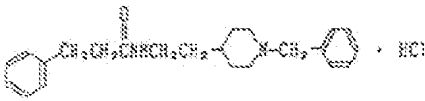
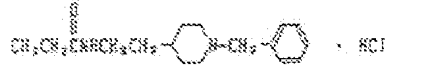
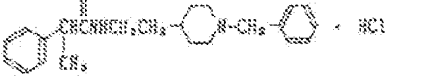
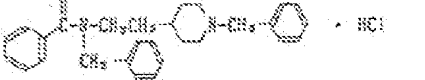
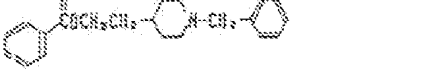
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
142	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.3(4H, m), 2.3~2.7(4H, m), 2.7~2.9(2H, s), 3.0~3.5(2H, s), 6.1(1H), 7.0~7.7(10H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
143	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.3(4H, s), 1.2~2.1(4H, s), 2.17(2H, s), 2.3~2.9(2H, s), 3.1~3.4(2H, s), 3.45(2H, s), 5.6(1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
144	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.0(12H, s), 2.8~3.0(2H, s), 3.0~3.3(2H, s), 3.41(2H, s), 3.6~3.7(2H, s), 7.25(1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
145	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90~2.10(9H, s), 2.75(2H, s), 3.08~3.70(2H, s), 3.43(2H, s), 4.40~4.65(2H, s), 7.27(1H, s), 7.38(5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
146	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~2.1(9H, s), 2.7~3.0(2H, s), 3.48(2H, s), 4.56(2H, s), 7.0~7.7(5H, s), 7.8~8.2(2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

表 9 (続 き)

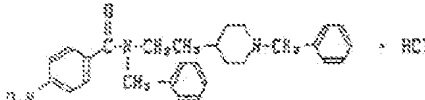
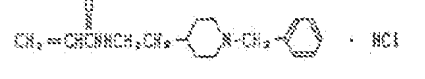
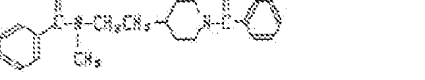

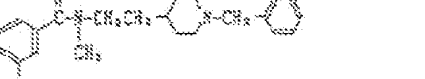
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
147	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.86~1.90(9H, s), 2.56~3.05(4H, s), 3.38(2H, s), 4.50(1H, s), 4.68(1H, s), 7.00~7.58(10H, s), 8.10(2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
148	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~2.1(9H, s), 2.7~3.0(2H, s), 3.1~3.4(2H, s), 3.47(2H, s), 5.80(1H, s), 6.9~7.1(2H, s), 7.29(5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
149	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.00~4.08(16H, m), 7.38(10H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$
150	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.90~2.13(9H, s), 2.55~3.59(7H, s), 3.32(2H, s), 7.38(5H, s), 7.80(2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
151	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96~2.05(9H, s), 2.80~3.10(5H, s), 3.48(2H, s), 7.15~7.92(14H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

表 8 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
152		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80~2.04 (3H, m), 2.48~2.88 (2H, m), 2.12~3.52 (4H, m), 7.00~7.72 (4H, m)												
153		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01~2.01 (19H, m), 2.33 (3H, s), 2.83~3.04 (5H, bd), 3.42 (2H, bd), 7.15 (4H, bd), 7.33 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$												
154		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (19H, m), 2.30 (3H, s), 3.38 (2H, bd), 7.02 (4H, bd), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$												
155		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80~2.12 (3H, m), 2.52~3.70 (7H, m), 3.72 (2H, s), 7.10~7.83 (4H, m), 7.38 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$												
156		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 216~217 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>59.23</td><td>4.74</td><td>10.03</td></tr> <tr> <td>測定値 (%)</td><td>59.35</td><td>4.62</td><td>9.98</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	59.23	4.74	10.03	測定値 (%)	59.35	4.62	9.98
	C	H	N											
理論値 (%)	59.23	4.74	10.03											
測定値 (%)	59.35	4.62	9.98											

表 8 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
157		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (3H, s), 1.02~2.28 (9H, m), 2.60~3.60 (3H, m), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
158		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.12~2.23 (9H, m), 2.70 (2H, bd), 3.42 (2H, s), 7.33 (3H, s), 7.67 (2H, bd) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
159		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0~2.7 (9H, m), 1.0~2.1 (3H, m), 2.2~2.8 (4H, m), 7.8~7.7 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
160		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (9H, m), 2.08, 2.18 (total 3H, each s), 2.82 (2H, bd), 3.03~3.43 (3H, m), 3.44 (2H, s), 4.47, 4.58 (total 3H, each s), 7.33 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
161		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (9H, m), 2.78 (2H, bd), 2.82 (2H, s), 3.10~3.43 (3H, m), 3.43 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.23 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 々)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)
162		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (3H, s), 2.03 (2H, s), 2.20 (2H, s), 2.56, 2.81 (each 2H, s), 2.84 (2H, s), 3.05 ~3.40 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.20 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
163		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 ~2.2 (3H, s), 2.1 ~3.2 (5H, s), 3.2 ~3.5 (4H, m), 3.8 ~7.1 (1H, m), 7.3 (2H, s), 7.7 ~7.8 (2H, s), 8.24 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
164		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (10H, m), 2.72 ~3.00 (5H, m), 3.33 (2H, s), 3.10 (2H, s), 7.01 (7H, s) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
165		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.13 (2H, s), 0.55 (2H, s), 0.90 ~2.23 (10H, m), 3.00 (5H, s), 3.24 (2H, s), 7.40 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
166		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (3H, s), 2.64 ~3.00 (5H, m), 3.41 (4H, s), 3.15 (2H, s), 7.27 (2H, s), 7.50 (1H, s), 8.41 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

表 9 (続 々)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)
167		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 ~1.34 (11H, s), 2.54 ~3.00 (5H, m), 3.50 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.27 (5H, s), 7.50 (2H, s), 8.44 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$
168		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (4H, s), 2.83 (2H, s), 3.24 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.45 (1H, s), 7.27 (2H, s), 7.77 (4H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
169		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0 ~2.1 (10H, s), 2.6 ~3.2 (5H, m), 3.2 ~3.7 (4H, m), 7.25 (5H, s), 7.7 ~8.1 (7H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
170		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 ~1.10 (5H, s), 2.35 (2H, s), 2.81 (2H, s), 2.89 (2H, s), 3.10 ~3.45 (2H, s), 3.45 (2H, s), 7.23 (4H, s), 7.27 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
171		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 ~1.32 (5H, s), 2.70 ~2.95 (5H, m), 3.44 (2H, s), 7.22 (2H, s), 7.30 (2H, s), 8.50 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

表 9 (続 き)

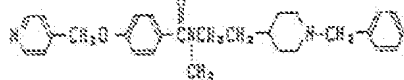
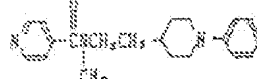
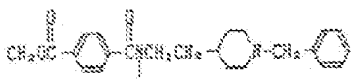
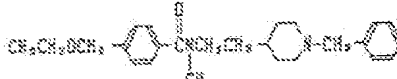
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
182	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90~2.00 (2H, m), 2.80 (2H, bd), 2.98 (2H, s), 3.13~3.26 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.58 (2H, s), 7.15 (4H, ABq), 7.38 (2H, s), 7.58 (2H, ABq)
183	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94~1.99 (7H, m), 2.80~3.30 (7H, m), 3.60~ 7.22 (7H, m), 8.87 (2H, s)
184	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90~2.20 (11H, m), 2.60~3.30 (2H, m), 2.85, 3.03 (total 3H, each bd), 3.45, 3.55 (total 2H, each bd), 3.88 (2H, s), 7.18, 7.21 (total 2H, each s), 7.37 (4H, ABq) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
185	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90~2.00 (2H, s), 2.70~3.30 (10H, m), 3.20 ~ 3.82 (4H, m), 4.50 (2H, m), 7.21~7.30 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 き)

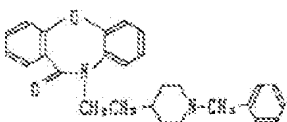
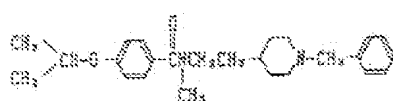
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
186	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90~2.10 (2H, m), 2.81 (2H, bd), 3.45 (2H, s), 4.11 (2H, s), 5.98~7.82 (8H, m), 7.21 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
187	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (2H, s), 1.40 (2H, s), 1.40~2.30 (2H, m), 2.80 (2H, bd), 3.00 (2H, s), 3.20 ~3.50 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.21 (2H, s), 7.38 (4H, ABq), 7.58 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 10

実施例	結 晶 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
188		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.40 (14H, m), 3.47 (2H, s), 3.78 (3H, s), 6.90~7.50 (3H, s), 7.73 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$												
189		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04~2.10 (14H, m), 2.50~3.40 (5H, m), 3.48 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.15~7.32 (2H, s), 7.72 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$												
190		融点 (°C) : 188~200 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.38</td> <td>7.27</td> <td>3.41</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.24</td> <td>7.40</td> <td>3.38</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.38	7.27	3.41	実測値 (%)	69.24	7.40	3.38
	C	H	N											
理論値 (%)	69.38	7.27	3.41											
実測値 (%)	69.24	7.40	3.38											
191		融点 (°C) : 192~198 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.38</td> <td>7.27</td> <td>3.41</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.25</td> <td>7.42</td> <td>3.47</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.38	7.27	3.41	実測値 (%)	69.25	7.42	3.47
	C	H	N											
理論値 (%)	69.38	7.27	3.41											
実測値 (%)	69.25	7.42	3.47											
192		融点 (°C) : 200~201 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.38</td> <td>7.27</td> <td>3.41</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.10</td> <td>7.10</td> <td>3.06</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.38	7.27	3.41	実測値 (%)	69.10	7.10	3.06
	C	H	N											
理論値 (%)	69.38	7.27	3.41											
実測値 (%)	69.10	7.10	3.06											

表 10 (続き)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)																
193		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05~2.10 (14H, m), 2.55~3.40 (5H, m), 3.48 (2H, s), 7.23 (3H, s), 7.23~7.43 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$																
194		融点 (°C) : 175~177 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>74.96</td> <td>7.53</td> <td>3.79</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>74.77</td> <td>7.64</td> <td>3.82</td> </tr> <tr> <td>$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (%)</td> <td>72.90</td> <td>7.71</td> <td>3.70</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	74.96	7.53	3.79	実測値 (%)	74.77	7.64	3.82	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (%)	72.90	7.71	3.70
	C	H	N															
理論値 (%)	74.96	7.53	3.79															
実測値 (%)	74.77	7.64	3.82															
$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (%)	72.90	7.71	3.70															
195		融点 (°C) : 211~213 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>74.96</td> <td>7.53</td> <td>3.79</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>75.08</td> <td>7.45</td> <td>3.76</td> </tr> <tr> <td>$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (%)</td> <td>72.90</td> <td>7.71</td> <td>3.70</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	74.96	7.53	3.79	実測値 (%)	75.08	7.45	3.76	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (%)	72.90	7.71	3.70
	C	H	N															
理論値 (%)	74.96	7.53	3.79															
実測値 (%)	75.08	7.45	3.76															
$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (%)	72.90	7.71	3.70															
196		融点 (°C) : 153~154 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>75.90</td> <td>7.45</td> <td>3.80</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>75.77</td> <td>7.38</td> <td>3.84</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	75.90	7.45	3.80	実測値 (%)	75.77	7.38	3.84				
	C	H	N															
理論値 (%)	75.90	7.45	3.80															
実測値 (%)	75.77	7.38	3.84															
197		融点 (°C) : 170~171 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>75.90</td> <td>7.45</td> <td>3.80</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>75.81</td> <td>7.47</td> <td>3.88</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	75.90	7.45	3.80	実測値 (%)	75.81	7.47	3.88				
	C	H	N															
理論値 (%)	75.90	7.45	3.80															
実測値 (%)	75.81	7.47	3.88															

表 10 (続 命)

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
208		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58~2.55 (7H, m), 2.78~3.02 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.55 (1H, dt), 6.93 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.27 (1H, s). 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$
209		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58~2.55 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.82 (1H, dt), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22 (3H, s). 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$
210		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.50 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.58 (1H, dt), 6.61 (1H, s), 7.25 (3H, s). 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$
211		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52~2.54 (7H, m), 2.78~3.02 (2H, m), 3.36 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.72 (1H, dt), 7.05~7.05 (3H, s), 7.22 (1H, s). 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$
212		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.55 (7H, m), 2.35 (3H, s), 2.78~3.02 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.87 (3H, s), 5.68 (1H, dt), 7.22~7.27 (3H, s), 7.27 (1H, s). 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

表 10 (続 命)

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)																
213		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48~2.68 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.77~3.02 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.69 (2H, s), 3.69 (3H, s), 7.10~7.27 (3H, s). 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$																
214		融点 (°C): 174~175 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.08</td> <td>6.55</td> <td>3.36</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>69.12</td> <td>6.41</td> <td>3.43</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.08	6.55	3.36	実測値 (%)	69.12	6.41	3.43				
	C	H	N															
理論値 (%)	69.08	6.55	3.36															
実測値 (%)	69.12	6.41	3.43															
215		融点 (°C): 175~176 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>73.44</td> <td>6.83</td> <td>3.09</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>73.04</td> <td>6.87</td> <td>2.77</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	73.44	6.83	3.09	実測値 (%)	73.04	6.87	2.77				
	C	H	N															
理論値 (%)	73.44	6.83	3.09															
実測値 (%)	73.04	6.87	2.77															
216		融点 (°C): 180~181 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>70.95</td> <td>7.39</td> <td>3.17</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>70.34</td> <td>7.05</td> <td>3.07</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	70.95	7.39	3.17	実測値 (%)	70.34	7.05	3.07				
	C	H	N															
理論値 (%)	70.95	7.39	3.17															
実測値 (%)	70.34	7.05	3.07															
217		融点 (°C): 228~230 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.49</td> <td>6.86</td> <td>3.52</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>67.89</td> <td>6.97</td> <td>3.46</td> </tr> <tr> <td>元素分析 (%)</td> <td>67.89</td> <td>6.10</td> <td>3.46</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.49	6.86	3.52	実測値 (%)	67.89	6.97	3.46	元素分析 (%)	67.89	6.10	3.46
	C	H	N															
理論値 (%)	69.49	6.86	3.52															
実測値 (%)	67.89	6.97	3.46															
元素分析 (%)	67.89	6.10	3.46															

表 10 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
218		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 2.48~2.60 (12H, m), 3.48 (2H, m), 6.73 (1H, dt), 7.16~7.26 (4H, m), 7.28 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$												
219		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 211~213 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>75.47</td><td>7.39</td><td>3.97</td></tr> <tr> <td>実験値 (%)</td><td>75.22</td><td>7.41</td><td>3.97</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	75.47	7.39	3.97	実験値 (%)	75.22	7.41	3.97
	C	H	N											
理論値 (%)	75.47	7.39	3.97											
実験値 (%)	75.22	7.41	3.97											
220		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.20~2.60 (12H, m), 1.96 (2H, d), 2.71~2.97 (2H, m), 3.48 (2H, m), 6.67 (1H, dd), 7.21 (5H, s), 7.21~7.31 (4H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$												
221		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 170~171 元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>77.01</td><td>7.70</td><td>3.43</td></tr> <tr> <td>実験値 (%)</td><td>77.10</td><td>7.67</td><td>3.43</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	77.01	7.70	3.43	実験値 (%)	77.10	7.67	3.43
	C	H	N											
理論値 (%)	77.01	7.70	3.43											
実験値 (%)	77.10	7.67	3.43											
222		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.16~2.40 (12H, m), 2.70~2.90 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.68 (1H, t), 6.80 (1H, s), 7.20 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$												

表 10 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
223		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.16~2.45 (12H, m), 2.68~3.00 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.86 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.68 (1H, t), 6.83 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.21 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$												
224		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 130~135 元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>76.98</td> <td>7.67</td> <td>3.18</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>76.87</td> <td>7.72</td> <td>3.18</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	76.98	7.67	3.18	実験値 (%)	76.87	7.72	3.18
	C	H	N											
理論値 (%)	76.98	7.67	3.18											
実験値 (%)	76.87	7.72	3.18											
225		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.16~2.50 (12H, m), 3.87 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.00~7.25 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$												
226		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 188~189 (分解) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.61~2.16 (12H, m), 2.65~2.75 (2H, m), 3.25~ 3.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.20 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.20~7.60 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3$												
227		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 220~221 元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.83</td> <td>7.99</td> <td>3.26</td> </tr> <tr> <td>実験値 (%)</td> <td>70.03</td> <td>7.91</td> <td>3.26</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.83	7.99	3.26	実験値 (%)	70.03	7.91	3.26
	C	H	N											
理論値 (%)	69.83	7.99	3.26											
実験値 (%)	70.03	7.91	3.26											

表 10 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
225		融点 (°C) : 212~213 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl としして) 理論値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.25 実測値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.15
226		融点 (°C) : 223~230 (分解) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl としして) 理論値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.25 実測値 (%) C 62.91 H 5.48 N 3.26
229		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~1.50 (14H, s), 2.73 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.02 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.22~ 7.30 (2H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl
231		融点 (°C) : 219~211 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl としして) 理論値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.25 実測値 (%) C 62.84 H 5.54 N 3.26
232		融点 (°C) : 234~238 (分解) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl としして) 理論値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.25 実測値 (%) C 62.86 H 5.52 N 3.26

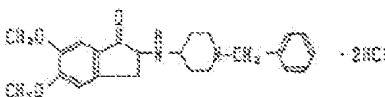
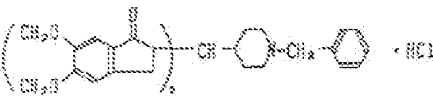
表 10 (続 命)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
233		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~1.45 (14H, s), 3.53 (2H, s), 3.34 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.92~7.30 (1H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl
234		融点 (°C) : 145~148 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl としして) 理論値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.25 実測値 (%) C 62.73 H 5.50 N 3.23
235		融点 (°C) : 199~194 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl としして) 理論値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.25 実測値 (%) C 62.83 H 5.52 N 3.24
236		融点 (°C) : 226~230 (分解) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl としして) 理論値 (%) C 62.82 H 5.50 N 3.25 実測値 (%) C 62.81 H 5.51 N 3.24
237		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.78~1.40 (14H, s), 3.46 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.30~ 7.42 (2H, s), 7.68 (1H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₂ NO ₄ · HCl

100

- 679 -

表 10 (続き)

実施例	化 学 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)								
242		融点 (°C) : 180~185 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄ · 2HCl として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>58.12</td><td>5.45</td><td>3.43</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	58.12	5.45	3.43
理論値 (%)	C	H	N							
実測値 (%)	58.12	5.45	3.43							
243		融点 (°C) : 235~238 (分解) 元素分析値 (C ₅₀ H ₅₀ N ₄ O ₈ · HCl として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>62.31</td><td>5.26</td><td>3.21</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	62.31	5.26	3.21
理論値 (%)	C	H	N							
実測値 (%)	62.31	5.26	3.21							

第 1 頁の続き

①Int. Cl.⁷

識別記号

序内整理番号

A 81 K 31/445
 31/47
 31/495
 31/55
 C 07 D 211/08
 211/40
 285/10
 401/00
 405/12
 413/05
 471/04

1 0 4 H

7180-4C
 7180-4C
 6742-4C
 6742-4C
 6742-4C
 6742-4C
 6742-4C
 6742-4C

- ②発 明 者 荒 木 伸 茨城県つくば市竹園 2-11-6 柏マンション401号
 ②発 明 者 小 笠 貴 史 茨城県つくば市吾妻 4-14-5 ヴィラ・エスポワール
 206号
 ②発 明 者 篠 田 篤 彦 茨城県つくば市並木 4-15-1 ニューライフ並木406
 ②発 明 者 小 笠 美 智 子 茨城県つくば市吾妻 4-14-5 ヴィラ・エスポワール
 206号
 ②発 明 者 山 津 清 貴 神奈川県鎌倉市今泉台 7-23-7

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年（1997）1月14日

【公開番号】特開平2-169569

【公開日】平成2年（1990）6月29日

【年通号数】公開特許公報2-1696

【出願番号】特願昭63-324620

【国際特許分類第6版】

C07D 207/09

A61K 31/40 A01

31/435

31/445

31/47

31/495

31/55

C07D 211/08

211/40

295/10

403/00

405/12

413/06

471/04 104

【F1】

C07D 207/09 8217-4C

A61K 31/40 A01

31/435

31/445 9434-4C

31/47

31/495

31/55

C07D 211/08 9284-4C

211/40 9384-4C

295/10 9283-4C

403/00 7602-4C

405/12 7602-4C

413/06 7602-4C

471/04 104 H 7602-4C

平成7年12月22日

特許庁長官 殿

1. 名称の表示

特開昭58-824626号

2. 発明の名称

選択アミン誘導体を含有する医薬

3. 発明をする者

発明者の氏名 特許出願人

エー・ザイ・薬・大・会・社

4. 代理人

東京都中央区日本橋區南町1丁目8番1号
日本橋区民ビル(8859) 弁護士 山 崎 隆
電 (03)8853-7838 (代)

5. 発明の概要

特許請求の範囲

6. 発明の要旨

要旨のあり

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の用途から開発することが提案され、実際に実施されている。代表的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フゾスチグミン、ネトラミドマイノアフリジンなどがあるが、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

更に、選択コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)阻害作用もこれらの薬剤の治療に有効であることが注目されている。

そこで本発明者は、この作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。

その結果、後述する構造式(1)で示される選択アミン誘導体が、所期の目的を達することが可能であることを発見した。

試薬としては下記の構造式(1)で示される本発明化合物は、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)阻害作用を有し、更に強力かつ選択性の高い抗アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するため、脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害モデルで有効であること、及び従来の分野で利用されているフゾスチグミンと比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴を有しており、本発明の薬効は極めて高い。

本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼの阻害作用に基づいて利用されるもので、従って中枢性コリン薬、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる様々な疾患の治療・予防に有効である。

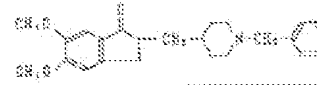
代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代る

1. 発明の名称

選択アミン誘導体を含有する医薬

2. 特許請求の範囲

1. 本発明



て表される選択アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするコリンアセチルトランスフェラーゼ阻害作用に基づく疾患の治療・予防剤。

2. 発明の積極的な説明

(疾病上の利用効果)

本発明は、本発明アミン誘導体を有効成分とする医薬に関する。

(発明に係る発明及び技術的効果)

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療を模索することが急務されている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは数々なされているが、これらの薬剤に長期間にわたる有効な薬効は今のところ存在しない。

これらの疾患の治療薬の開発は幾々の方向から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作能性神経系を介して発症することから、アセチルコリン阻害物質、

れる各種効果があるが、そのほかバチンチン阻害剤、ビョウ病、神経性痛風薬等様々な薬を挙げることが出来る。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾患の治療・予防に有効な新規選択アミン誘導体を提供すること、この新規選択アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれを有効成分とする医薬を提供することである。

(発明の積極的な効果)

本発明の目的化合物は、次の構造式(1)で表される選択アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩である。

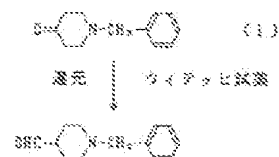


本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、過硫酸塩などの無機酸塩、有機酸、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタン磺ルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

なお、本発明化合物は、不斉炭素を有するので立体異性体、光学異性体、ジアステレオマーなどが存在しうるが、得られる本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。



即ち上記の如く、式(1)で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とすることにより、目的とする出発物質を得ることができる。

ウィデッヒ試験としては、例えばメトキシメチレントリフェニルホルムランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホルムランは、メトキシメチレントリフェニルホルムホルムランのメイルドとホルムリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で合成される。この中にゲトロン体を加え、該試薬によってアルデヒドを合成することができる。

以上のようにして得られる製造式(1)の化合物及びその酸付加体は本発明人等が、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

製造式(1)で示される化合物及びその酸付加体の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

試験例1

Ex. viii. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellmanの方法¹⁾に準拠してアセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被験体及びDMSOを添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンがヒスチジンと反応し、生じる黄色液体を反応における吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

試体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(1C₅₀)で表した。

結果を表1に示す。

1) Ellman, G. L., Courtney, S. R., Andres, V. and Featherstone, R. H. (1961) Biochem. Pharmacol., 7, 88-95

表 1

化合物	AChE阻害活性 (1C ₅₀ (μM))
実施例1の化合物	0.0053

試験例2

Ex. viii. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被験体を経口投与し、その1時間後に大脳半球を摘出し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生体食糧を投与剤を対照とした。

結果を表2に示す。

表 2

化合物	用量 (mg/kg)	AChE阻害作用 (%)
Saline		0
	2	0 *
実施例1 の化合物	5	17 **
	10	36 **
	20	47 **

試験例3

ニコチリンの受動阻害作用に及ぼす作用²⁾

Wistar系雄ラットを用い、経口としてはfree throughoutの明暗室を使用した。試行の1時間前に被験体経口投与し、30分後にニコチリン0.5mg/kg(ip)を投与した。試験試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にチロジンドアを開き電気ショックを床のグリッドから与えた。5時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

結果は生食投与量とニコチリン投与時の反応時間の差を10%とし被験体により何%増減したか(Reverse%)で表した。

*) Z. Sokolansky & Jervik: Int. J. Neuropharmacol., 217-222 (1987)

結果を表3に示す。

表 3

化合物	用量 (mg/kg)	Reverse%
実施例1 の化合物	0.125	55
	0.25	98

試験例4

コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)阻害作用の測定

ラット胎児の脳神経細胞の培養並びに神経細胞中コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性の測定

Nefti³⁾らの方法に準じてラット胎児の脳神経細胞の培養を行った。ウィスター系雄ラット17日胎の胎児大脳半球をトリプシン処理した。細胞数を 2×10^4 個/0.5mlに調整し、同時に被験体化合物を添加してマイクロプレートに播し、37℃、5%CO₂-95%O₂で7日間培養した。マイクロプレート中の培養神経細胞のChAT活性はFomenko⁴⁾の方法に準じて測定した。神経細胞培養液に¹⁴C-Acetyl Coenzyme Aを加えて3時間反応させ、生成した¹⁴C-Acetylcholineをテトラフェニルボロン存在下トルエンにて抽出し、液体シンチレーションカウンタにて測定し、ChAT活性を求めた。試体のChAT阻害作用はコントロール%で表した。結果を表4に示す。

1) V. Nefti, J. Haytka, F. Eskinsteins, S. Spahn, R. Newman and H. Schwab, Neuroscience, 14, 665-685 (1985)

2) P. Fomenko: J. Neurochem., 24, 497-498 (1975)

反応液を冷却して得られた懸濁液をシリカゲルカラムにて精製し、
精製化合物2.77g（収率54%）を単収体として得た。

・分子式： $C_{21}H_{21}NO$
・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ：1.46～2.46(7H, m), 2.73(2H, d),
3.45(2H, s), 7.20(2H, s), 8.31(1H, s)

例 1-1-ベンゾル-4-（（5,6-ジメトキシ-1-インドリル）-2-イル）メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジインプロピルアミン0.08mlを加え、お
さらにこれにて1.0M α -ブチリチウムヘキサン溶液0.12mlを
加えた。5分にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-
ジメトキシ-1-インドリル0.25gの無水THF 30ml溶液と
ヘキサメチルホスホリド0.31mlを加えた。-78℃にて15
分攪拌した後、60℃で得た1-ベンゾル-4-（2-イル）ピペリジンカ
ルボアルザに0.75gの無水THF 10ml溶液を加えた。室温まで
徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化
マンギウム水溶液を加え、反応液を分液した。水層を酢酸
エチルにて抽出し、さらに含む水層を酢酸エチルにて
抽出した。有機層マグネシウムで乾燥後、減圧蒸餾し、得られ
た濃縮シリカゲルカラム（塩化メチレン：エタノール=500
：1～100：1）にて精製した。反応液を減圧蒸餾した後、
濃縮を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を
加え、さらに減圧蒸餾して結晶を得た。これをエタノール-
THFから再結晶化し、次の特性を有する精製化合物0.40g
（収率52%）を得た。

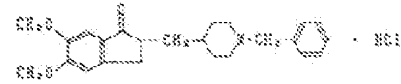
	C	H	N
理論値 (%)	68.80	7.27	5.97
実測値 (%)	68.75	7.15	5.92

・融点(℃)：237～238（分解）
・元素分析値： $C_{21}H_{21}NO$ ・HClとして

	C	H	N
理論値 (%)	68.84	6.82	5.38
実測値 (%)	68.51	6.78	5.30

例 1-2-ベンゾル-4-（（5,6-ジメトキシ-1-インドリル）-2-イル）メチルピペリジン・塩酸塩

1-ベンゾル-4-（（5,6-ジメトキシ-1-インドリル）-2-イル）メチルピペリジン・塩酸塩



例 1-1で得られた1-ベンゾル-4-（（5,6-ジメトキシ-
1-インドリル）-2-イル）メチルピペリジン
0.40gをTHF 10mlに溶解し、10%パラリウム-炭素0.04gを加
えた。反応容器にて8時間を加熱した後、反応液を濃縮し、濃
縮を減圧蒸餾した。この濃縮をシリカゲルカラム（塩化メチレ
ン：エタノール=50：1）にて精製し、反応液を減圧蒸餾した
後、濃縮を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液
を加え、さらに減圧蒸餾して結晶を得た。これをエタノール-
THFから再結晶化し、次の特性を有する精製化合物0.36g（収
率55%）を得た。

・融点(℃)：211～212（分解）
・元素分析値： $C_{21}H_{21}NO$ ・HClとして

出願人代理人 大 谷 啓